Aus dem Institut für Lebensmittelhygiene,
Fleischhygiene und Fleischtechnologie
Fachrichtung Fleischhygiene

des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität
Berlin

Histologische, histometrische und radiodiagnostische Untersuchungen zur Schilddrüsenfunktion bei Schlachtschweinen (Ein Beitrag zum Thyreostatikanachweis)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Hiepe
Tierarzt aus Wiesbaden

Berlin 1978
Journal-Nr. 949

Aus dem Institut für Lebensmittelhygiene,
Fleischhygiene und Fleischtechnologie
Fachrichtung Fleischhygiene

des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität
Berlin

Histologische, histometrische und radiodiagnostische Untersuchungen zur Schilddrüsenfunktion bei Schlachtschweinen (Ein Beitrag zum Thyreostatikanachweis)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Hiepe
Tierarzt aus Wiesbaden

Berlin 1978
Journal-Nr. 949

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Vorsitzender des FBR: Prof.Dr. H.-H. Frey

Referent: Prof.Dr. N. Retzlaff

Korreferent: Prof.Dr. E. Künzel

Tag der Promotion: 10.November 1978

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549227_0010

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	6
2.	Literatur	8
2.1.	Allgemeines	8
2.2.	Anatomie und Funktion der Schilddrüse	14
2.2.1.	Anatomie	14
2.2.2.	Histologie	16
2.2.3.	Physiologie	19
2.2.4.	Biochemie	21
2.3.	Wirkungen von Thyreostatika bei Tieren	22
2.3.1.	Wirkungen von Thyreostatika bei Schweinen	22
2.3.2.	Wirkungen von Thyreostatika bei anderen Tierarten	26
2.4.	Gesetzliche Grundlagen	30
3.	Eigene Untersuchungen	33
3.1.	Material und Methoden	33
3.1.1.	Umfrage bei den Veterinär - untersuchungsämtern	33
3.1.2.	Probenentnahme	34
3.1.3.	Untersuchung der Proben	34
3.1.4.	Herstellung der histologischen Präparate	34
3.1.5.	Untersuchung der histologischen Präparate	34
3.1.5.1.	Einteilung der Präparate in Gruppen nach pathologisch - histologischen Merkmalen	34
3.1.5.2.	Histometrische Untersuchung mit dem Pointcounter	35
3.1.6.	Radiodiagnostische Untersuchungen	36

3.1.6.1.	Der T-3-Test	36
3.1.6.2.	Der T-4-Test	37
3.1.6.3.	Der T-7-Wert	38
3.1.7.	Statistische Methoden	38
3.1.7.1.	Varianzanylyse	38
3.1.7.2.	Scheffé - Test	40
3.1.7.3.	H - Test nach Kruskal und Wallis	41
3.2.	Ergebnisse	42
3.2.1.	Ergebnisse der Umfrage bei den Veterinäruntersuchungsämtern	42
3.2.2.	Ergebnisse der Einteilung nach pathologisch - histologischen Merk - malen	42
3.2.2.1.	Ergebnisse der Einteilung nach pathologisch - histologischen Merk - malen bei Berücksichtigung der Herkunft der Tiere aus der Bundes - republik und aus der DDR	43
3.2.2.2.	Einfluß der Temperatur am Schlachttag	43
3.2.2.3.	Einfluß der Transportentfernung	44
3.2.2.4.	Beziehungen zwischen den pathologisch-histologischen Befunden und anderen Merkmalen der Tiere	44
3.2.2.4.1.	Das Gewicht der Schilddrüse	44
3.2.2.4.2.	Beziehungen zum T-4- und T-7-Wert	45
3.2.3.	Ergebnisse der Pointcounterunter - suchung	45
3.2.4.	Ergebnisse der Varianzanalyse	46
3.2.5.	Ergebnisse des Scheffé - Tests	46
3.2.6.	Ergebnisse des H - Tests nach Kruskal und Wallis	47
3.3.	Besprechung der Ergebnisse	47
4.	Diskussion	50
5.	Zusammenfassung und Summary	54
6.	Tabellen und Abbildungen	57
7.	Literaturverzeichnis	75

1. Einleitung

Die Intensivierung in der Tierproduktion hat dazu geführt, daß besonders die Mastschweine durch Züchtung auf Fleischansatz und gute Futterverwertung anfälliger gegen Krankheiten und andere Stressfaktoren geworden sind. Um diese auszuschalten, werden immer häufiger bei der Mast der Tiere Stoffe verwendet, die als Arzneimittel anzusehen sind. In der Hauptsache handelt es sich bei diesen Zusatzstoffen um Antibiotika, Östrogene und deren Derivate sowie um Thyreostatika, die beim Verbraucher gesundheitliche Schäden hervorrufen können. Vor diesen muß er durch wirksame Kontrollen geschützt werden.

Trotz verschärfter Bestimmungen in der Lebensmittel- und Fleischbeschaugesetzgebung, die ein Verbot der Anwendung derartiger Stoffe vorschreiben, kommt es immer wieder vor, daß diese Stoffe Anwendung finden.

In den letzten Jahren hat die Bedeutung der Rückstandsuntersuchungen, die an tierischen Lebensmitteln zum Schutz des Verbrauchers durchgeführt werden, immer mehr zugenommen. Insbesondere zum Nachweis von Arzneimitteln, wie Antibiotika, Östrogene und Thyreostatika, sind Verfahren entwickelt worden, die stichprobenartig und in Verdachtsfällen angewendet werden. Die entwickelten Nachweismethoden sollen sich zur Routinemäßigen Anwendung eignen und dabei einen mehr oder weniger sicheren Nachweis ermöglichen.
In der Anlage 4 zu § 20 der AB.A zum Fleischbeschaugesetz werden zum Nachweis der Anwendung von Thyreostatika bei der Mast die Veränderungen im Aufbau der Schilddrüsenfollikel zu Grunde gelegt. Dies gilt insbesondere für den Nachweis bei Kälbern. Diesbezüglich gibt es kaum Untersuchungen bei anderen Schlachttieren. Es wird davon ausgegangen, daß nach der Anwendung von Thyreostatika bei anderen Schlachttieren ein ähnliches histologisches Bild auftritt, wie bei Schlachtkälbern.

Da damit zu rechnen ist, daß bei der Mast von Schlachtschweinen ebenfalls Thyreostatika angewendet werden, sollten auch Schlachtschweine stichprobenartig auf Thyreostatika untersucht werden. Auffallend ist in diesem Zusammenhang, daß Schweine gleichen Schlachtgewichtes verschieden große Schilddrüsen aufweisen.
Aus diesem Grunde wurde mir von Prof.Dr. N.Retzlaff die Aufgabe gestellt, Schilddrüsen von solchen Schlachtschweinen, die bei der Fleischuntersuchung als tauglich beurteilt worden waren, histologisch auf Veränderungen zu untersuchen, die auf die Beifütterung von Thyreostatika schließen lassen.
Hierbei sollte besonderer Wert auf die Beziehung der einzelnen Schilddrüsengewebeanteile zueinander gelegt werden.

2. Literatur

2.1. Allgemeines

Da der Tierarzt nicht nur die Verantwortung für die Gesundheit der Tiere trägt, sondern auch die Verantwortung für die einwandfreie Beschaffenheit der vom Tier stammenden Lebensmittel, forderte KEWITZ (1967) neben der Schlachttier- und Fleischuntersuchung zur Überwachung der gesetzlichen Bestimmungen regelmäßige Kontrollen des Fleisches auf Rückstände von Arzneimitteln und Rückstände anderer Zusatzstoffe. Für den Fall, daß die Anwendung bestimmter Stoffe zur Verbesserung der Entwicklung der Tiere oder zur Verminderung der Produktionseinbußen durch Krankheit zugelassen wird, sollen bei der Auswahl dieser Stoffe kritische Maßstäbe angelegt werden. KEWITZ (1967) hält auch eine Gleichstellung von Versuchstier und Mensch bei der Ermittlung eines unbedenklichen Dosisbereiches für ein bestimmtes Arzneimittel für unzulässig.

Auch BRONSCH (1967) hielt die Regelung des kurzfristigen Einsatzes von Arzneistoffen mit dem Futter für unbefriedigend und forderte eine gesetzliche Regelung, die sowohl den Bereich der Prophylaxe (Faktorenerkrankungen, Stress usw.), als auch den der Therapie bereits manifest gewordener Krankheiten erfassen sollte.

Das Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz (LMBG) verbietet durch eine entsprechende Verordnung die Anwendung von Stoffen mit pharmakologischer Wirkung, wenn durch sie die Beschaffenheit des Fleisches von Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, beeinflußt werden soll.

Zu den in der dazugehörigen Anlage aufgezählten Stoffen mit pharmakologischer Wirkung gehören auch die Thyreostatika, die anscheinend nach wie vor verfüttert werden. Ihre Wirkung auf die einzelnen Schlachttierarten wird unterschiedlich bewertet.

Deutlich ausgeprägt sind die Effekte, die durch Zufütterung von Thyreostatika bei Rindern erzielt werden konnten. Sowohl bei Jungbullen (GEIST 1963) und bei Ochsen (WÖHLBIER u.

SCHNEIDER 1966), als auch bei Kälbern (SIEVERS 1973) wurde von einer Steigerung der Lebensgewichtszunahme berichtet. Diese war allerdings nur zu einem geringen Teil auf einen vermehrten Fleischansatz zurückzuführen, sondern beruhte im wesentlichen auf einem höheren Wassergehalt der Muskulatur und einer stärkeren Füllung des Magen-Darm-Kanals.

Die Hinweise auf die Wirkungen von Thyreostatika bei Schweinen sind nicht einheitlich. Bei den meisten Untersuchungen wurde entweder Thiouracil oder Methylthiouracil verwendet. Insbesondere bei der Anwendung von höheren Dosen bei den jüngeren Tieren oder einer Verabreichung über eine längere Zeit kam es zu erheblichen Nebenwirkungen. In der Hauptsache wurde bei den Tieren ein verzögertes Wachstum und eine zunehmende Trägheit beobachtet. Weiterhin kam es zur Ausbildung von Ödemen und Veränderungen der Haut und des Haarkleides (VAN DER NOOT 1947, BEESON u.a. 1947, ACEVEDO u.a. 1948, HILL 1949).

Wenn die Ermittlung des individuell optimalen Dosisbereiches, die nach ROTERT (1950) und GROTH (1962) Schwierigkeiten bereitete, gelang, konnten jedoch bei vorübergehender Gabe von Methylthiouracil an ältere Läuferschweine oder an Schweine im letzten Abschnitt der Mast (75 - 100 kg) auch Steigerungen in der Gewichtszunahme erzielt werden. Es kam daneben sogar zu einer verminderten Futteraufnahme (ROTERT 1950, ASHER u. MÜLLER 1951).

So kann nicht ausgeschlossen werden, daß auch in der Schweinemast die gesetzlichen Bestimmungen mißachtet werden, die die Anwendung von Thyreostatika verbieten.

Der Nachweis, daß Schlachttiere während der Mast Thyreostatika erhielten, wird nach Anlage 4 zu § 20 der AB.A zum Fleischbeschaugesetz (FlBG) histologisch geführt. Nach der Änderung der AB.A vom 11.Februar 1978 müssen etwa zwei Prozent der gewerblich geschlachteten Kälber und etwa ein halbes Prozent aller anderen gewerblich geschlachteten Tiere auf Rückstände untersucht werden. Im Gesetz wird offengelassen, welche der drei Rückstandsuntersuchungen (Hemmstofftest, Östrogennach-

weis oder Thyreostatikanachweis) jeweils auszuführen ist. Beim Hemmstofftest und beim Östrogennachweis handelt es sich um Nachweismethoden für die pharmakologisch wirksamen Substanzen, wobei der Östrogennachweis, bei dem das Fleisch der zu untersuchenden Tiere an juvenile Mäuse verfüttert wird, technisch aufwendiger ist.

Der Nachweis der Anwendung von Thyreostatika stützt sich hingegen auf den histologischen Schilddrüsenbefund. Es wird davon ausgegangen, daß in der Schilddrüse der Schlachttiere, die Thyreostatika erhielten, Proliferationen auftreten. Alle Schilddrüsenbefunde, die nicht mit dem Bild unbehandelter Mastkälber übereinstimmen, werden als positiv angesehen (SIEVERS 1973). Der positive Befund hat zur Folge, daß das geschlachtete Tier nach § 32,(1),23 (FlBG) als untauglich zum Genuß für Menschen beurteilt wird.

Bei den Schweinen stellten schon CSAPEK (1921) und COHRS (1946) fest, daß das Strukturbild der Schilddrüse gesunder Schweine großen regionären, d.h. geographischen Schwankungen unterliegt. COHRS (1946) fand bei seinen Untersuchungen die Stapelschilddrüse meist seltener als die unspezifisch aktivierte Drüse.

In einer Zusammenfassung seiner rein morphologischen Untersuchungen in verschiedenen Gebieten gab COHRS (1963) für die untersuchten Schweineschilddrüsen folgende Anteile veränderter Organe an:

Niedersachsen	10 bis 84 %
Westfalen	54 bis 84 %
Schlesien	43 bis 84 %
Sachsen	86 %
Hessen	59 bis 84 %
Bayern	90 bis 98 %
Württemberg	75 %
Saargebiet	93 %

Er wertete die, sogar innerhalb einzelner Kreise stark voneinander abweichenden Befunde als Anpassungserscheinungen

an veränderte funktionelle Bedingungen der Schilddrüse, durch die keine klinischen Symptome ausgelöst werden. Bei seinen Versuchen machte NEUMANN (1963), der Ratten einem Kältestress aussetzte, ebenfalls sie Beobachtung, daß im histologischen Aufbau der Schilddrüse, entsprechend den sich ändernden Umweltbedingungen, große Schwankungen auftraten. Nach dem vorliegenden histologischen Befund konnte er die Schilddrüsen in vier verschiedene Gruppen einteilen:

1. Normaktive Schilddrüsen, die runde Follikel aufwiesen, die mit einem kubischen Epithel ausgekleidet waren. Die Kerne der Epithelzellen waren kugelig.
2. Mäßig stimulierte Schilddrüsen, bei denen die Follikel kleiner waren und sich das Epithel schwach in die Follikellumina hinein vorwölbte. Die einzelnen Epithelzellen waren in diesem Stadium nur gering - fügig höher, als die der normaktiven Schilddrüsen.
3. Übermäßig stimulierte Schilddrüsen, die dadurch auf - fielen, daß fast keine runden Follikelformen mehr vorhanden waren und das Epithel sich hauptsächlich in Zellsträngen anordnete. Bei den Epithelzellen fand er nun hochprismatische Formen mit hellen, ver - größerten Kernen.
4. Subaktive Schilddrüsen, deren Follikelwände teil - weise aufgelöst waren. Die Epithelzellen waren flach und hatten ovale bis längliche Kerne.

Diese histologisch nachweisbaren Veränderungen in der Schild- drüse waren von einer Zunahme des Organgewichtes begleitet. Mit 6,2 mg / 100 g Körpergewicht (KW) war es bei den norm - aktiven Schilddrüsen am niedrigsten. Die mäßig stimulierten Schilddrüsen nahmen mit 8 - 10 mg / 100 g KW eine Mittel - stellung ein. Am schwersten waren die übermäßig stimulierten Schilddrüsen mit 20 - 30 mg / 100 g KW, während das Gewicht der subaktiven Schilddrüsen erhebliche Streuungen aufwies. Die scheinbar weit voneinander entfernten Zustandsbilder der Schilddrüse interpretierte NEUMANN (1963) als Anpassung einer nahezu konstanten Epithelfläche an rasch wechselnde Vorräte

von Kolloid, die durch eine wechselnde Unterteilung des Kolloids erreicht wurde.

Neben dem Standort der Tiere beeinflussen noch zahlreiche andere Faktoren den strukturellen Aufbau der Schilddrüse. So beobachtete FOLDENHAUER (1970) beim Menschen Schilddrüsenveränderungen, wie Struma und Hypothyreose, die durch Kobalt und verschiedene Arzneimittel (Paraaminosalicylsäure, Resorcin) verursacht waren. Nach den Angaben von GROTH (1962) kann ein endemischer Kropf durch alimentären Jodmangel und durch die Aufnahme antithyreoidaler Substanzen mit den Futterpflanzen bedingt sein. Der alimentäre Jodmangel scheidet allerdings wegen der Jodierung des Koch- und Viehsalzes immer mehr als Kropfursache aus.

Besonders in Süddeutschland war nach umfangreichen Untersuchungen der Hannoverschen Schule zwischen 1946 und 1952 in einigen sogenannten Kropfgegenden damit zu rechnen, daß auch ein größere Anteil der Schweine (14 - 33 %) Strumen aufwies. Im Münstertal (Schweiz) wurden sogar bei 86 % der Schweine Kröpfe festgestellt. In Gebieten, die als kropfendemiefrei galten, lag der entsprechende Prozentsatz sehr viel niedriger (0.4 - 3.8 %). In manchen Gegenden wurden gar keine Strumen gefunden (GROTH 1962).

Nach Untersuchungen von SIDOR u. KOVAC (1972-a) war bei Sauen das Gewicht der Schilddrüse höher als bei den männlichen Schweinen. Ebenso waren die Follikel und der Fleischanteil bei den Sauen größer. Die Autoren konnten darüberhinaus beobachten, daß Schweine, deren Schilddrüsen besonders kleine Follikel aufwiesen, die höchsten Gewichtszunahmen hatten, gleichzeitig aber auch das meiste Futter aufnahmen. In einer Veröffentlichung von SIDOR u. KOVAC (1972-b) wurde nachgewiesen, daß der Follikularindex (Follikellänge / Kernzahl) bei den Sauen signifikant negativ mit dem Alter, der Tageszunahme und der Futterverwertung korrelliert war. Bei den kastrierten männlichen Tieren fanden sie positive signifikante Korrelationen zwischen der Follikellänge und dem Muskel-, Knochen- und Fettanteil. Weiterhin konnten sie

feststellen, daß der histologische Aufbau der Schilddrüse in bedeutendem Maße durch die Temperatur der Umgebung und die Dauer der Ruhigstellung, bzw. des Hungerns der Tiere vor der Schlachtung beeinflußt wurde.

Durch gut- oder bösartige Neubildungen verursachte Strumen treten nach Darstellung von GROTH (1962) nur bei älteren Hunden in nennenswertem Umfang auf. GRAUBMANN (1965) berichtete von einem Schilddrüsenkarzinom bei einem 3 - 4 Monate alten Läuferschwein. Die Neubildung wog 1.8 kg, lag in der Gegend der Schilddrüse und bestand aus chromatinreichen Epithelzellen, die einen schwachen Plasmasaum erkennen ließen. Daneben konnten in der Lunge, im Herzen, in den Nieren und in den Lymphknoten des Halses Metastasen festgestellt werden. Die Tatsache, daß sonst nur von Hunden und Pferden Schilddrüsenkarzinome bekannt waren, führte er darauf zurück, daß diese beiden Tierarten der physiologischen Altersgrenze gewöhnlich am nächsten kommen.

Zahlreiche Autoren haben versucht, die Ätiologie des enzootischen Herztodes der Schweine mit der Schilddrüse in Verbindung zu bringen. Dobberstein und Matthias kamen auf Grund der von ihnen beobachteten Veränderungen der Schweineschilddrüsen (Follikelkollaps, adenomatöse Solidifikation, Struma parenchymatosa) zu der Ansicht, daß dem enzootisch auftretenden Herztod der Schweine primär eine Schilddrüsenerkrankung zu Grunde liegen muß. Deshalb schlugen sie vor, von einer Thyreotoxikose des Schweines zu sprechen.

Grau hingegen war der Ansicht, daß die Schilddrüsenveränderungen nur als Begleiterscheinungen des Herztodes zu verstehen waren (GRIEM 1957).

In seinen eigenen Untersuchungen an Schweineschilddrüsen stellte GRIEM (1957) fest, daß sich der Anteil des Epithels der Schilddrüse beim Herztod der Schweine von 21.1 % auf 28.8 % erhöhte und ein typischer Follikelkollaps auftrat. Weiterhin glich das Bild der Schilddrüse dem, das durch eine passive Hyperämie erzeugt werden konnte.

Die Reaktion der Schilddrüse auf Gaben von Thyreoidea - Stimulatig - Hormone (TSH) erforschte FUCHS (1966). Die von

ihm beobachteten, hyperplastischen Veränderungen der Schilddrüse mit Epithelzell- und Kernschwellung unterschieden sich von den Merkmalen des beim enzootischen Herztod der Schweine auftretenden Follikelkollapses, der durch Epithelabhebungen und maximale Hyperämie gekennzeichnet war.
Auf Grund dieser unterschiedlichen Angaben soll im Folgenden näher auf die Anatomie und Funktion der Schilddrüse eingegangen werden.

2.2. Anatomie und Funktion der Schilddrüse

2.2.1. Anatomie

Die Schilddrüse (Glandula thyreoidea) geht als unpaare, epitheliale Wucherung aus dem Entoderm der Mundhöhle hervor. Der primär angelegte Kanal geht später zu Grunde und es entsteht ein querstehendes, bogenförmiges Epithelorgan mit abgeschlossenen Alveolen. Die Drüse ist beim Schweinefötus am 18.Tag bereits 6 - 7 mm lang und beginnt schon vor der Geburt mit der Kolloidabscheidung.
Darüberhinaus finden sich akzessorische Schilddrüsen am Zungengrund und am Zungenbeinkörper, sowie entlang der ganzen Luftröhre. Besonders beim Hund können im Vorhof des Herzens akzessorische Schilddrüsen vorkommen, die aus bei der Entstehung des Organs versprengten Zellen bestehen (ZIETSCH - MANN, KRÖLLING 1955)
Von einer bindegewebigen Kapsel umhüllt, liegt die Schilddrüse als rotes oder rotbraunes Organ später nahe dem Kehlkopf ventral der ersten Trachealringe und setzt sich aus zwei Seitenteilen (Lobus dexter und sinister) und einem mittleren Teil (Isthmus) sowie einem cranial gelegenen Lobus pyramidalis zusammen. Beim Schwein ist der Isthmus so stark ausgeprägt, daß die Seitenlappen als dessen Anhänge erscheinen und das Organ schildförmig aussieht. Auch kommt ein Lobus pyramidalis beim Schwein gelegentlich vor.
Das Schilddrüsengewicht liegt beim Schwein zwischen 12 und 50 g, wobei Schwankungen nach Alter und Geschlecht der Tiere

auftreten.
Die Blutversorgung erfolgt über die Aa. thyreoideae, von denen beim Schwein die craniale aus der A. carotis communis und die caudale aus der A. cervicalis ascendens entspringt. Die Venen der Schilddrüse münden in die Vv. jugulares. Die, die Schilddrüse versorgenden Nerven stammen vom Sympathicus und Parasympathicus (N. vagus, Ggl. cervicale craniale, N. laryngicus cranialis und caudalis) (ELLENBERGER, BAUM 1943; DOBBERSTEIN, KOCH 1953; NICKEL, SCHUMMER, SEIFERLE 1975)
Bei der Untersuchung der Schilddrüse verschiedener Tierarten und Altersstufen sind erhebliche Unterschiede im Gewicht und in der Größe des Organs zu beobachten. Diese sind jedoch nicht immer als krankhafte Veränderungen zu werten, sondern müssen in vielen Fällen als Anpassung an einen veränderten Funktionszustand verstanden werden.(HEIDENHAIN 1921, CSAPEK 1926, COHRS 1963)
Größe und Funktion der Schilddrüse können von der Außentemperatur und anderen Umweltbedingungen beeinflußt werden. So beobachtete SKOOG (1939) an Ratten, daß sich die Schilddrüse beim Absinken der Außentemperatur vergrößerte und ihr Kolloidgehalt absank. Ein Ansteigen der Temperatur wurde mit einer Verkleinerung der Schilddrüse und einer Zunahme des Kolloidvorrates beantwortet.
Auch veränderte Lichtverhältnisse bewirken eine Änderung des Schilddrüsengewichtes. Die Schilddrüsen von Ratten, die bei 18 °C in Dunkelheit gehalten wurden, waren schwerer, als die der bei Licht gehaltenen Tiere. Jedoch scheinen sich die Auswirkungen von Temperaturschwankungen und Änderungen der Lichtverhältnisse gegenseitig zu überlagern (SOLIMAN 1958).
Auch der Jodgehalt der Schilddrüse scheint temperaturabhängig zu sein. So fand AFIEFY (1971) bei Büffeln im Sommer einen höheren Jodgehalt als in den kalten Wintermonaten. Unter den Fütterungsfaktoren wirken auch Jodmangel, Vitamin-A-Mangel und eine ungenügende Proteinversorgung auf

Größe und Funktion der Schilddrüse besonders deutlich (COHRS 1963).
Beim Schwein sind Unterschiede im Schilddrüsengewicht beim Vergleich verschiedener Produktionstypen festgestellt worden. Bei Fleischschweinen fand ILANCIC (1966) eine größere Schilddrüse als bei den mehr fettwüchsigen Tieren. Dabei konnten auch signifikante Korrelationen zwischen dem Gewicht der Schilddrüse und den Schlachteigenschaften der Tiere ermittelt werden. Schweine mit längerem Rumpf und stärkerem Fleischansatz hatten schwerere Schilddrüsen, als Schweine mit kürzerem Rumpf und mehr Fettansatz.
Auch zwischen einzelnen Schweinerassen (Deutsche Landrasse und Belgische Fleischschweine) scheinen Unterschiede im relativen Schilddrüsengewicht und der Follikelanzahl zu bestehen (KAPPELER 1974).
Nach BARAKAT u. AZIS (1971), die Untersuchungen an Büffeln durchführten, haben die männlichen Tiere schwerere Schilddrüsen mit einem höheren Jodgehalt als die weiblichen Tiere. Bei diesen wiederum wirkt sich das Fortpflanzungsstadium aus. Bei Büffelkühen im Stadium der Follikelreifung und der Hochträchtigkeit fanden sie schwerere Schilddrüsen mit einem höheren Jodgehalt, als bei solchen, die sich in der Lutealphase oder am Anfang der Trächtigkeit befanden.

2.2.2. Histologie

Histologisch ist der Aufbau der Schilddrüse, entsprechend dem Funktionszustand des Organs, sehr unterschiedlich.
Die Schilddrüse wird von einer bindegewebigen Kapsel umgeben, von der Septen ins Innere des Organs ziehen, sodaß eine mehr oder weniger starke Aufteilung in Läppchen erfolgt. In diesen Läppchen liegen mit Epithel ausgekleidete Hohlräume, die Follikel, in denen sich das Kolloid befindet. Die Follikel werden von einem Netz aus lockerem Bindegewebe und elastischen Gitterfasern umsponnen.
Das die Follikel auskleidende Epithel besteht zum größten Teil aus sogenannten Hauptzellen, die ein helles Protoplasma und einen kugeligen Kern aufweisen. Zwischen den Hauptzellen

finden sich vereinzelt sogenannte Kolloidzellen mit einem dichteren Zytoplasma und chromatinreichem Kern, die als Degeneratiosformen angesehen werden.
Dieses Bild der Schilddrüse wird durch zahlreiche Faktoren verändert. So kommt es im Alter zu einer Abflachung des Epithels, einer Verkleinerung der Follikel, einer Eindickung des Kolloids u.a.m.
Andere Faktoren, die den Bau der Schilddrüse beeinflussen können, sind Rasse, Geschlecht und Standort der Tiere sowie Jahreszeit und Fortpflanzungsstadium (KRÖLLING, GRAU 1960; GROTH 1968)

Die verschiedenen physiologischen Funktionszustände der Schilddrüse werden jeweils durch ein spezifisches histologisches Bild charakterisiert.
Es werden folgende Stadien unterschieden:

1. Stapeldrüse

   Das Epithel der Follikel besteht aus flachen Zellen. Die erweiterten Follikel sind ganz mit Kolloid gefüllt.

2. Ausschwemmung

   In diesem Stadium kommt es zu einer Verflüssigung des gespeicherten Kolloids und zu dessen Aufnahme durch die nun kubischen bis prismatischen Epithelzellen, die es dann in die Blut- und Lymphbahn abgeben. Dieser Prozeß kann so ausgeprägt sein, daß die Lumina der Follikel schließlich kein Kolloid mehr enthalten.

3. Neubildung

   Bei der nun einsetzenden Synthetisierung des Kolloids nehmen die Epithelzellen kubische Gestalt an. Darauf erfolgt eine Auffüllung der Follikellumina mit Kolloid. (PALLASKE 1955)

Auf einen erhöhten Bedarf des Organismus an Schilddrüsenhormonen reagiert die Schilddrüse hyperplastisch mit einer Proliferation, die grundsätzlich auf zwei Wegen möglich ist.

Aus den schon vorhandenen, kleinen Epithelzellkomplexen entwickeln sich Follikel mit kubischem oder zylindrischem Epithel, die mit Kolloid angefüllt werden. Dieser Vorgang wird als adenomatöse Solidifikation bezeichnet.
Dem gegenüber steht der Prozeß der papillomatösen Solidifikation, bei dem in die schon vorhandenen Follikel Epithelzellknospen (Sanderson'sche Polster) einspriessen. Diese entwickeln im weiteren Verlauf einen eigenen bindegewebigen Grundstock und verzweigen sich baumartig. Dabei können sie schließlich das gesamte Follikellumen ausfüllen.

Eine nichtentzündliche Vergrößerung der Schilddrüse, die makroskopisch wahrnehmbar ist, wird allgemein als Struma bezeichnet. Ein Struma kann zunächst einmal benigne (gutartig) oder maligne (bösartig) sein, wobei die Entartung des Gewebes und die Geschwindigkeit des Wachstums als Unterscheidungsmerkmale herangezogen werden. Ein weiteres Kriterium zur Unterteilung der Strumen ist das Verhältnis zwischen Hormonproduktion und Hormonbedarf. Danach wird zwischen hyper-, eu- und hypothyreoten Strumen unterschieden. Nach der geographischen Verbreitung kann darüberhinaus noch zwischen endemischen und sporadischen Strumen unterschieden werden.

Man kann nach dem pathologisch - anatomischen Bild folgende Einteilung der Struma vornehmen:

Struma parenchymatosa diffusa

Es handelt sich hierbei um eine Kropfform, die hauptsächlich bei jugendlichen, noch wachsenden Individuen vorgefunden wird. Die Form des Organes bleibt dabei erhalten, es kommt jedoch zu einer erheblichen Parenchymzubildung.
Histologisch findet man ein Epithel, das sich in trabekulären und tubulären Formen anordnet, wodurch die Follikel ein buchtiges Aussehen bekommen. Dabei wird zwischen mikro- und makrofollikulären Formen

unterschieden. Letztere weisen bereits auf den Übergang zum Struma colloides hin.

Struma colloides diffusa

Bei dieser Form, die auch als inaktive Struma bezeichnet wird, sind die Follikel auf der Schnittfläche des Organes schon makroskopisch zu erkennen. Das dünnflüssige Kolloid quillt vor (Gallertkropf).
Im histologischen Präparat fällt ein abgeplattetes Epithel auf. Dabei kommt es teilweise sogar zur Atrophie der Follikelzwischenwände, wodurch zystenartige Gebilde entstehen (Struma colloides cystica).

Struma parenchymatosa nodosa und Struma colloides nodosa

Die bei dieser Strumaform auftretenden Knoten finden sich meist bei älteren Tieren (bes. Hund und Pferd) und sind vom umgebenden Schilddrüsenparenchym durch Bindegewebe abgekapselt. Die Knoten bestehen auf der einen Seite aus proliferierten Epithelzellen, die als kompensatorische Wucherungen angeshen werden. Auf der anderen Seite kann es sich jedoch auch um echte adenomatöse Wucherungen handeln (PALLASKE 1955; MATTHIAS 1963; DAHME u. WEISS 1968; GROTH 1968).

2.2.3. Physiologie

Die Schilddrüse hat als Teil des endokrinen Systems die Aufgabe, Jodidionen aus dem Blut aufzunehmen, sie in organisches Jod umzuwandeln und aus diesem und der Aminosäure Thyrosin die Schilddrüsenhormone zu synthetisieren. Anschließend werden die Hormone an Thyreoglobulin gebunden und als Kolloid in den Lumina der Follikel gespeichert. Bei Bedarf werden die Hormone freigesetzt und in die Blut- bzw. Lymphbahn abgegeben.
Die Steuerung der Schilddrüsentätigkeit erfolgt durch einen Regelkreis (Feed - Back - Mechanismus), in dem der Hypothalamus, die Hypophyse und die Schilddrüse eine Rolle spie-

len. Im Hypothalamus wird in Abhängigkeit vom Blutthyroxinspiegel ein Stoff gebildet, der als "Thyreotropin - Releasing - Factor (TRF)" bezeichnet wird und die basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens zur Sekretion des "Thyreoidea - Stimulating - Hormone (TSH)" anregt. Dieses TSH wiederum löst eine erhöhte Ausschüttung der Schilddrüsenhormone ins Blut aus. Der nun ansteigende Thyroxingehalt des Blutes setzt die Sekretionsrate des TRF im Hypothalamus und des TSH im Hypophysenvorderlappen herab.
Zwischen dem Gehalt des Hypothalamus an TRF, dem der Hypophyse und des Serums an TSH einerseits und der Zyklusphase andererseits stellten SOLIMAN u.a. (1969) folgenden Zusammenhang fest: Der TRF-Gehalt des Hypothalamus ist im Proöstrum am höchsten, der TSH-Gehalt der Hypophyse dagegen während des Diöstrums. Die höchste Konzentration an TSH im Serum wird im späten Östrum erreicht.
Außerhalb dieses Steuerungsmechanismus scheint aber noch eine gewisse Autonomie der Schilddrüse zu bestehen, da nach Entfernung der Hypophyse die Hormonproduktion der Schilddrüse nicht gänzlich aufhört.

Die Schilddrüsenhormone regeln durch ihren Einfluß auf die Geschwindigkeit der Stoffwechselabläufe den Grundumsatz und haben erheblichen Einfluß auf den Wärmehaushalt des Organismus.
Bei einer Überfunktion des Organs (Hyperthyreose) kommt es zu einer Erhöhung des Grundumsatzes und als Folge davon zu einer Beschleunigung der Herz- und Atemtätigkeit, zu einem Glykogenabbau in der Leber, zu einem Ansteigen der Körpertemperatur und zu einer gesteigerten Schweißsekretion.
Durch eine Unterfunktion der Schilddrüse (Hypothyreose) werden alle Stoffwechselprozesse verlangsamt. Bei einem verringerten Grundumsatz und einer zunehmenden Trägheit kommt es zur Ausbildung von Ödemen in der Unterhaut, da die Diurese gehemmt und weniger Stickstoff mit dem Harn ausgeschieden wird (SCHEUNERT, TRAUTMANN 1957).

Die Auswirkungen einer operativen Entfernung der Schilddrüse bei 14 Wochen alten Schweinen untersuchten OLIVER u. NEHRER (1971). Es kam bei den Tieren nach 2 - 3 Wochen zu Lethargie, verzögertem Knochenwachstum und der Ausbildung von Ödemen im Larynx. Bei der Sektion fanden sie generalisierte Ödeme, Hydropericard, Ascites und Herzvergrößerung.

2.2.4. Biochemie

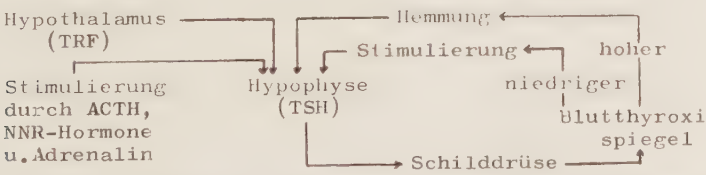
Die Synthese der Schilddrüsenhormone erfolgt in den Epithelzellen der Schilddrüsenfollikel. Das dazu benötigte Jod wird in Form von Jodidionen aus dem Blut aufgenommen und durch die Jodidperoxydase zu freiem Jod (J_2) oxydiert. Das in der Schilddrüse gebildete Thyreoglobulin ist ein Glykoprotein, das zahlreiche, reaktive Thyrosylreste enthält. Nachdem diese jodiert sind, entsteht aus zwei Mono- oder Dijodthyrosinresten des Thyreoglobulins der entsprechende Jodthyronylrest.
Bei Bedarf wird das Thyreoglobulin durch eine Protease gespalten und die biochemisch aktiven Schilddrüsenhormone

3',5',3,5 - Tetrajodthyronin (=Thyroxin, T_4)

und

3',3,5 - Trijodthyronin (T_3)

werden freigesetzt.
Jodaufnahme und Hormonbiosynthese unterliegen einer Kontrolle durch das "Thyreoidea - Stimulating - Hormone (TSH)" nach folgendem Schema:



Vom TSH des Hypophysenvorderlappens konnte beim Menschen eine Fraktion abgetrennt werden, die als "Exophtalmus - produzie-

rende - Substanz (EPS)" bezeichnet wird (BUDDECKE 1974; KARLSON 1976).

2.3. Wirkungen von Thyreostatika bei Tieren

2.3.1. Wirkungen von Thyreostatika bei Schweinen

Mit der Wirkung von Thyreostatika, hauptsächlich Thiouracil und Methylthiouracil, auf Schweine haben sich zahlreiche Untersuchungen beschäftigt. Es wurden verschiedene Schweinerassen unterschiedlicher Altersstufen als Versuchstiere herangezogen und Änderungen in der Futteraufnahme und in der Mastleistung beobachtet.

VAN DER NOOT u.a. (1947) konnten bei wachsenden Schweinen beobachten, daß die Tiere, die mit dem Futter 0.25 % Thiouracil erhielten, gegenüber den Kontrolltieren 27.5 % weniger Futter aufnahmen und dabei trotzdem noch eine höhere tägliche Gewichtszunahme hatten.

In einer Untersuchung derselben Autoren (1948), bei der Purebred Duroc Jersey- und Berkshire-Pigs verwendet wurden, wurde mitgeteilt, daß die Reduzierung der Futteraufnahme und das Ansteigen der täglichen Gewichtszunahme bei gleicher Dosierung (0.25 % Thiouracil im Futter) auch bei Tieren mit bereits abgeschlossenem Skelettwachstum zu beobachten war. Bei der Schlachtung der Tiere waren auch die Unterschiede im Gewicht der Schilddrüse auffällig. Bei einem Kontrolltier wog das Organ 9.6 g, bei den Versuchstieren durchschnittlich 46.7 g.

Die Forschungen von BEESON u.a. (1947) bezogen sich ebenfalls auf Purebred Duroc Jersey Pigs als Versuchstiere. Dem Futter der Tiere, die durchschnittlich 53 pounds (= 23 kg) schwer waren, wurde 0.1 % Thiouracil zugesetzt. Im Verlauf der Mast traten folgende Symptome auf: Bei verzögertem Wachstum und verminderter Futteraufnahme entwickelte sich bei den Tieren ein gedrungener Körperbau. Es kam darüberhinaus zu Myxödemen und Haarausfall. Alle Symptome konnten durch Zufütterung vom 0.0088 % Thyreoprotein aufgehoben werden.

Auch ACEVEDO u.a. (1948) konnten ähnliche Auswirkungen eines Zusatzes von 0.25 % Thiouracil zu Futter von Hampshire- und Duroc Jersey Schweinen beobachten. Im Unterschied zu den vorher genannten Untersuchern fanden sie jedoch bei ihren, noch im Wachstum befindlichen Versuchstieren, eine verminderte Gewichtszunahme, die 9 - 18 Tage nach Beginn der Thiouracilzufütterung einsetzte und im Versuchsverlauf immer deutlicher wurde. Am Ende der Versuche waren die Kontrolltiere fast doppelt so schwer wie die mit Thiouracil gefütterten Versuchstiere.
Bei der histologischen Untersuchung der Schilddrüsen dieser Tiere zeigten sich höheres Epithel und ein weitgehender Abbau des Kolloids und eine Zunahme der Follikelgröße.
Bei gleicher Dosierung waren die Auswirkungen der Thiouracilzufütterung bei den Schweinen der Hampshire-Rasse jeweils deutlicher ausgeprägt.
Ebenfalls an noch wachsende Schweine (drei Monate alte Läufer) verfütterte HILL (1949-a) über einen Zeitraum von vier Wochen 2 g Methylthiouracil (MTU) täglich, anschließend einen Monat lang 1 g MTU / Tier u. Tag. Mit Beginn der dritten Woche reduzierte sich die Freßlust der Tiere und die Gewichtszunahme ging zurück. Neben einem verzögerten Längenwachstum der Extremitäten traten nach 4 - 5 Wochen deutliche Symptome an der Haut und am Haarkleid auf.
Auf Grund dieser Beobachtungen kam HILL (1949-a) zu dem Schluß, daß eine Anwendung von Methylthiouracil in der angegebenen Dosierung bei wachsenden Tieren zur Erreichung einer besseren Futterverwertung nicht nur nicht geeignet, sondern schädlich ist.
Von SCHOFER (1950) wurde dann empfohlen, eine geringere Dosis zu wählen und diese individuell vom Tierarzt ermitteln zu lassen. Er verfütterte an veredelte Landschweine ab dem 5. Monat zuerst 0.3 g MTU täglich, danach setzte er die Tagesdosis ab dem 8. Tag auf 0.2 g MTU herab. Hierdurch wurde die Mastleistung positiv beeinflußt, da die Futterverwertung sich verbesserte.
Die Wirkung von MTU als Masthilfsmittel über die gesamte

Mastperiode prüften HILL u. TRAUTMANN (1950), wobei zusätzlich noch Vitamin B1 gegeben wurde.
Die anfänglich fast doppelt so hohen Gewichtszunahmen der Versuchstiere waren nur vorübergehend. Zum Ende des Versuches waren die Kontrolltiere sogar wieder geringfügig schwerer, als die Versuchstiere. Bei der angewandten Dosis von 0.3 bzw. 0.2 g MTU / Tier u. Tag kam es nicht mehr zu den früher beschriebenen Veränderungen an Haut und Haarkleid.
Für die Anwendung von MTU in der Praxis erwies sich nach HILL u. TRAUTMANN (1950) die Ermittlung der individuell optimalen Dosis als zu schwierig. Obwohl die negativen Auswirkungen des MTU durch Vitamin B1 zumindest teilweise kompensiert werden konnten und die Verminderung der Futteraufnahme grundsätzlich als positiv angeshen wurde, war der Aufwand durch die geringe Gewichtszunahme nicht zu rechtfertigen.
Von einer Anwendung des MTU in gleichbleibender Dosierung über 6 Wochen riet auch ROTERT (1950) ab. Er verfütterte 5 g Sagin (MTU - Präparat) über zwei Wochen und anschließend 2.5 g über vier Wochen an seine Versuchstiere. Veränderungen der Haut oder des Haarkleides traten nicht auf. Bei fast ausgewachsenen Mastschweinen (75 - 100 kg) im Alter von 8 - 12 Monaten konnte er eine 4 - 17 %ige Mehrzunahme im Vergleich zu den Kontrolltieren erzielen, wobei sogar geringe Mengen an Futter (5 - 10 %) eingespart wurden.
Auch bei den Läuferschweinen (7 - 8 Monate alt, 50 - 70 kg) traten keine oder nur vorübergehende Nebenwirkungen auf. Die Gewichtszunahmen stiegen um 8 - 20 %.
Verminderte Zunahmen in ähnlicher Größenordnung (10 - 16 %) fand ROTERT (1950) jedoch bei 4 1/2 bis 6 Monate alten Tieren. Eine Anwendung von MTU hielt er nur bei älteren Läuferschweinen und fast ausgewachsenen Mastschweinen für sinnvoll. Die Bemessung der täglichen Dosis überforderte seiner Meinung nach den Tierhalter. Die Verfütterung von Sagin schien ihm über einen Zeitraum von 2 - 3 Wochen mit Wiederholung nach

einer 1 - 2 wöchigen Unterbrechung günstiger und wirtschaftlicher zu sein, als eine ununterbrochene sechswöchige Verabreichung. Er stellte fest, daß die Wirkung des Präparates nach 2 - 3 wöchiger Anwendung bereits wieder nachließ.
Nach Untersuchungen an Absatzferkeln, denen 0.5 bzw. 0.2 g MTU täglich gegeben wurden, kamen ASHER u. MÜLLER (1951) zu ähnlichen Ergebnissen. Die anfängliche Gewichtsdifferenz zugunsten der Versuchstiere verlor sich im Laufe der MTU-Zufütterung. Außerdem zeigte sich bei den Tieren, die 0.5 g MTU täglich erhalten hatten, eine harte, trockene Haut mit übermäßiger Schuppenbildung. Das lange, glanzlose Haar saß locker. Durch Hautfalten, die am Hals, an der Schulter und an den Hinterextremitäten auftraten, bekamen die Tiere ein kretinhaftes Aussehen.
Bei der histologischen Untersuchung der Schilddrüsen zeigten sich ausgeprägte Unterschiede zwischen denen der Kontroll- und denen der Versuchstiere.
Die unbehandelten Tiere hatten Stapelschilddrüsen mit einheitlich gefärbtem Kolloid. Das Interstitialgewebe war schwach ausgeprägt, das Epithel flach bis kubisch.
Bei den Schilddrüsen der Tiere der Gruppe 1 (0.5 g MTU / Tier u. Tag) war das interstitielle Gewebe vermehrt, das zylindrische Epithel teilweise desquamiert. Auf Grund der umfangreichen Kernschädigungen (Vakuolisierung, Karyopyknose und Karyorhexis), die sie darüberhinaus beobachten konnten, kamen ASHER u. MÜLLER (1951) zu der Annahme, daß die Schilddrüse durch eine längere Anwendung von MTU so stark geschädigt werden kann, daß Epithelzelldegenerationen auftreten.
Neben den histologischen Veränderungen der Schilddrüse und anderen Auswirkungen der MTU - Fütterung untersuchte DURMEYER (1951) auch das Blut seiner Versuchstiere verschiedenen Alters. Es fiel auf, daß die Erythrozytenzahlen bei den jüngeren Tieren um 15 - 20 % vermindert waren, bei den älteren Tieren hingegen unverändert blieben. Demgegenüber waren im letzten Versuchsdrittel die Zahlen der Leukozyten

bei allen Tieren um durchschnittlich 20 % erhöht.
Die histologischen Veränderungen der Schilddrüsen waren bei den jüngeren Versuchstieren stärker ausgeprägt, als bei den älteren.
Während die Schilddrüsen der jüngeren Tiere um das 2 1/2 - fache an Gewicht zunahmen, waren die der älteren Tiere nur um etwa ein Drittel schwerer geworden.

2.3.2. Wirkungen von Thyreostatika bei anderen Tierarten

HILL (1949-b) stellte Versuche mit männlichen Meerschweinchen verschiedenen Gewichts an, denen er drei Monate lang täglich 0.05 g MTU mit dem Futter gab. Bei den Tieren, die nach Ablauf dieser Zeit getötet wurden, fand er Schilddrüsen, die gegenüber denen der Kontrolltiere im Gewicht um das 2 1/2 - fache erhöht waren und durch ihre dunkelrote Farbe auffielen.
Im histologischen Präparat fand er zu diesem Zeitpunkt kubisches und hochzylindrisches Epithel, das in das unregelmäßig geformte Follikellumen einsproß.
Bei den Tieren, die anschließend noch 5 Wochen ohne den MTU - Zusatz gefüttert und beobachtet wurden, fand er nach der Tötung ein bereits wieder reduziertes Schilddrüsengewicht, das allerdings immer noch mehr als doppelt so hoch war, wie das der entsprechenden Kontrolltiere. Auch das histologische Bild hatte sich in dieser Zeit geändert. Die Follikel waren mit einem schwach färbbaren Kolloid gefüllt und hatten an Größe zugenommen. Das Epithel war nun flach.
Mit der Wirkung von MTU bei Ratten beschäftigte sich MATTHIESEN (1970). Bei einer Dosis von 50 mg / kg wurde bei den Tieren eine schlechtere Futterverwertung und eine geringere Gewichtszunahme beobachtet. Setzte er dem Futter 2500 mg / kg als Tagesdosis zu, so mußten die Tiere zwangsgefüttert werden, da sie das Futter freiwillig nicht mehr aufnahmen. Schließlich starben die Tiere.
Die Ausprägung der histologischen Merkmale der Schilddrüse war stark von der angewandten Dosis abhängig. Bei einer

Tagesdosis von 10 - 30 mg / kg zeigte sich ein zylindrisches Epithel, vergrößerte Follikel und vermehrte Epithelsprossungen (Sanderson'sche Polster). Im Dosisbereich von 50 - 500 mg MTU / Tier u. Tag wurden vergrößerte Schilddrüsen und verkleinerte Follikel mit Epithelwucherungen in die Follikellumina hinein beobachtet. Bei diesen Tieren fiel weiterhin auf, daß das Herzgewicht, das Gewicht der Geschlechtsorgane vermindert war, das des Magen-Darm-Kanals hingegen erhöht war.

Auch die Zusammensetzung des Futters scheint erheblichen Einfluß auf die Funktion und die morphologische Beschaffenheit der Schilddrüse zu haben.

Bei seinen Versuchen an Ratten, denen er eine Vitamin - A - freie Nahrung verabreichte, stellte RÜSSE (1955) fest, daß die Tiere ein verlangsamtes Wachstum und einen verminderten Grundumsatz zeigten.

Weiterhin haben verschiedene Arzneimittel einen Einfluß auf die Funktion der Schilddrüse. Die Wirkungen der NNR-Hormone auf die Schilddrüse wurde von GROTH (1957) untersucht.

Er konnte beobachten, daß die Wirkung von NNR-Hormonen bei Ratten temperaturabhängig war. So konnte er zum Beispiel die bei den Versuchstieren durch Kälteeinwirkung gesteigerte Schilddrüsen- und Nebennierentätigkeit durch die Gabe von NNR - Hormonen dämpfen. Wurden die Tiere jedoch bei Zimmertemperatur gehalten, kam es zu einer mäßigen Aktivierung der Schilddrüse, wobei die Nebenniere ruhiggestellt war. Nach diesen Beobachtungen kam er zu dem Schluß, daß NNR - Hormone in der klinisch gebräuchlichen Dosis eine thyreoiddämpfende Wirkung nur auf die unter erhöhten Anforderungen stehende Schilddrüse haben.

STAMMBERGER (1953) stellte Versuche mit verschiedenen Tierarten an, um den Zusammenhang zwischen hohen Dosen von Follikelhormon und der Funktion der Schilddrüse zu klären. Er fand bei Hühnchen, Hähnchen und Goldhamstern eine Steigerung, bei Katzen und Meerschweinchen hingegen eine Hemmung der Schilddrüsenaktivität. Die von ihm untersuchten Rinder

zeigten zum Teil eine unveränderte und zum Teil eine erhöhte Schilddrüsenaktivität. Bei Kaninchen schien ihm der Einfluß von Follikelhormon auf die Schilddrüse uneinheitlich zu sein.

Auf Grund seiner Beobachtungen an 300 Schilddrüsen von Schlachtkälbern und einem Versuch mit 2 Kälbern konnte SIEVERS (1973) feststellen, daß das histologische Bild der Kälberschilddrüsen selten einheitlich war. Es traten häufig in einem Organ verschiedene Epithel- und Follikelformen auf. Auch die bei einem vom 22.Tag an mit 1 g und ab dem 44.Tag mit 2 g MTU täglich gemästeten Kalb histologisch nachweisbaren Veränderungen waren relativ schwach ausgeprägt. Die Follikel waren von unterschiedlicher Größe und mehr oder weniger stark mit Kolloid gefüllt. Das Epithel der Follikel setzte sich meist aus hochprismatischen Zellen zusammen, die vereinzelt mehrschichtig angeordnet waren. Da die Schilddrüse des Versuchstieres jedoch wesentlich schwerer war, als der an 300 Kälbern orientierte Durchschnitt, empfahl er, das Gewicht der Schilddrüse als zusätzliches Kriterium beim Thyreostatikanachweis einzuführen. Dabei sollten Kälberschilddrüsen mit einem Gewicht von mehr als 40 g als verdächtig angesehen werden.

Außer der Vergrößerung der Schilddrüse war bei dem mit MTU gemästeten Kalb noch ein höheres Lebendgewicht festzustellen. Dieses beruhte auf einer stärkeren Füllung des Magen - Darm - Kanals.

KERSCHER (1953) stellte bei Kühen und Ochsen, denen er 1 g MTU als Tagesdosis fütterte, folgende schädigende Wirkungen des MTU fest: Neben der Hyperplasie und Hypertrophie der Schilddrüse war es zu einer Verschmälerung der Nebenniere mit Hyperämie der Zona reticularis und fasciculata gekommen. Weiterhin konnte er in der Leber der Tiere Kernpyknosen bei den im Zentrum der Leberläppchen gelegenen Zellen nachweisen. Im Gegensatz hierzu erzielte GEIST (1963) bei der Verfütterung von MTU an Jungbullen einen erheblichen Masterfog.

Die größeren Gewichtszunahmen der Tiere waren hier allerdings wieder zu einem Teil auf einen stärker gefüllten Magen - Darm - Kanal zurückzuführen. Die geringe Mehrproduktion an Fleisch war durch einen erniedrigten Rohproteingehalt und einen erhöhten Wassergehalt des Fleisches charakterisiert. Dadurch traten erhöhte Kochverluste bei der Verarbeitung des Fleisches auf. Die zusätzlich noch beobachtete Verzögerung der pH - Senkung war ohne Bedeutung für technologische Belange.
Bei der Mast von Ochsen der Hinterwälderrasse mit 5 g MTU / Tier u. Tag beobachteten WÖHLBIER u. SCHNEIDER (1966) ebenfalls eine beträchtliche Steigerung des Lebendgewichtes, die nicht auf einen tatsächlichen Mehransatz von Stickstoff oder Kohlenstoff zurückzuführen war, sondern auf einer vermehrten Wassereinlagerung beruhte. Nach dem Absetzen der MTU - Gaben gingen die beschriebenen Veränderungen wieder zurück.
Die Wirkung von Propylthiouracil auf die Schilddrüse von Broilern untersuchte SEIBEL (1973). Sie verfütterte das Propylthiouracil (PTU) an 214 Broiler. Bei der histologischen Untersuchung der Schilddrüsen stellte sie fest, daß bereits nach den ersten fünf Behandlungstagen das Kolloid fast vollständig aus den Follikeln verschwunden war. In der Folgezeit setzte die Proliferation der Epithelzellen ein. Ab dem 16. Behandlungstag war eine wieder einsetzende Kolloidbildung zu beobachten. Im Verlauf der Proliferation nahm sowohl die Zahl der Follikel, als auch die der Epithelzellen zu. Wurde die PTU - Fütterung nicht 85 Tage lang durchgeführt, sondern nach dem 35.Tag abgesetzt, war bereits 24 Stunden später wieder eine Kolloidspeicherung festzustellen. Eine Änderung des histologischen Bildes zeigte sich nach 26 Tagen in Form abgerundeter, mit homogenem Kolloid gefüllter Follikel.
Insgesamt handelte es sich bei den beobachteten Schilddrüsenveränderungen um eine rückbildungsfähige Anpassungshyperplasie, wobei in keinem Fall autonomes, neoplastisches Wachstum in der Schilddrüse festgestellt wurde.

2.4. Gesetzliche Grundlagen

Mit Bezug auf den § 15,Abs.3,Nr.1,b) und c) des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes (LMBG) vom 15.August 1974 (BGBL. I,S. 1945 - 1946) ist am 3.August 1977 eine Verordnung über Stoffe mit pharmakologischer Wirkung erlassen worden. In deren § 1 heißt es:

" Die in der Anlage aufgeführten Stoffe dürfen den in der Anlage bezeichneten Tieren für die dort genannten Anwendungsbereiche nicht zugeführt werden."

In der Anlage sind unter Nr.4 Stoffe mit thyreostatischer Wirkung, wie Thiouracile, Thioimidazole und Thiohydantoine aufgezählt. Ihre Verabreichung an verschiedene, der Lebensmittelgewinnung dienende Tierarten zur Beeinflußung der Beschaffenheit des Fleisches bzw. des Fleisch- und Fettansatzes wird verboten.

Die Ausführungsbestimmungen A über die Untersuchung und gesundheitspolizeiliche Behandlung der Schlachttiere und des Fleisches bei Schlachtungen im Inland -AB.A- vom 3.Februar 1978 (BGBL. I,S.2o1 ff.) zum Fleischbeschaugesetz (FlBG) vom 3.Juni 1900 (Reichsgesetzbl. S. 547), zuletzt geändert durch das Tierkörperbeseitigungsgesetz vom 2.September 1975 (BGBL. I,S.2313) schreiben in § 20 (3) die Durchführung von Rückstandsuntersuchungen vor:

" Rückstandsuntersuchungen sind stichprobenweise, sowie bei begründetem Verdacht vorzunehmen. Für die stichprobenweise Rückstandsuntersuchung sind von etwa zwei Prozent aller gewerblich geschlachteten Kälber und etwa einem halben Prozent aller gewerblich geschlachteten sonstigen Tiere nach näherer Anweisung der zuständigen Behörde Proben durch einen Fleischbeschautierarzt oder unter seiner Aufsicht zu entnehmen."

In (4) desselben Paragraphen ist auf die Vorschriften der Anlage 4 zu § 20 Abs.4 AB.A verwiesen, in der unter III.A.4 das Vorgehen bei der Untersuchung auf Thyreostatika beschrieben ist:

" 3. Untersuchung auf Thyreostatika

3.1. Untersuchungstechnik

Von dem frischen Schilddrüsengewebe werden Würfel von etwa 1 cm Kantenlänge geschnitten und 24 Stunden in 5 %igem Formalin fixiert. Von den bereits am Ort der Schlachtung in Formalinlösung eingelegten Organteilen werden ebenfalls Würfel von etwa 1 cm Kantenlänge geschnitten, die für 24 Stunden in 5 %igem Formalin nachfixiert werden. Von dem so vorbereiteten Organgewebe können Gefrier- oder Praffinschnitte angefertigt werden. Sie werden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt (HE - Färbung).

3.2. Beurteilung

Das histologische Bild der Schilddrüse nicht behandelter Mastkälber.

Die Schilddrüsenfollikel sind von flachen oder kubischen Epithelzellen ausgekleidet, ihre Zellkerne haben eine ovale oder kugelige Gestalt. Das Kolloid färbt sich bei HE - Färbung intensiv rötlich an und erscheint entweder homogen oder feinkörnig. An der Begrenzung zu den Epithelzellen kann das Kolloid vereinzelte oder zahlreiche Vakuolen sowie rötlich angefärbte Schollen enthalten.

Die pathologisch - histologischen Veränderungen der Schilddrüse nach der Verfütterung von Thyreostatika:

a) Das Kolloid besitzt nur noch eine geringe Affinität zu dem sauren Farbstoff Eosin und nimmt daher nur einen rosaroten Farbton an. Im rosaroten Bläscheninhalt finden sich häufig einzelne oder mehrere rötlich angefärbte Schollen. Die Zellkerne der Epithelzellen zeigen durchweg eine kugelige Gestalt mit einem feinkörnigen Chromatingerüst.

b) Die pathologisch - histologischen Epithelveränderungen lassen sich in 4 Erscheinungsformen einteilen:

Erscheinungsform I :

Die Schilddrüsenzellen haben eine zylindrische Form angenommen, liegen aber noch in einem einschichtigen Zellverband.

Erscheinungsform II :
Bei dem einschichtigen, zylindrischen Drüsenepithel kommt es an einzelnen Stellen zu Zellproliferationen. Die Zellen dringen nun in die Follikellumina vor, so daß polypös- oder papillomartige Zellverbände entstehen.

Erscheinungsform III :
Die Drüsenzellen sind breitbasig an einer oder mehreren Stellen in zwei- bis dreischichtigen Lagen angeordnet. Daher verlieren die Follikel ihr rundes Aussehen und nehmen eine polymorphe Gestalt an.

Erscheinungsform IV :
Das Wachstum der Drüsenepithelien ist so stürmisch verlaufen, daß es in kleineren oder größeren Bezirken fast ausschließlich in mehrschichtigen Lagen anzutreffen ist. Die Follikellumina sind teilweise nur noch als Spalten zu erkennen. Daher erscheint das Schilddrüsengewebe kompakt.

Die verschiedenen Epithelveränderungsformen können in einer Schilddrüse in einzelnen Bezirken nebeneinander vorliegen. Im allgemeinen sind die Veränderungen der Schilddrüsenepithelien in den zentralen Bezirken des Schilddrüsengewebes stärker ausgebildet als in den peripher gelegenen Follikeln.

c) Die Feststellung von obenbeschriebenen Veränderungen ist als Nachweis der Anwendung von Thyreostatika anzusehen."

Nach § 32,(1),23 (FlBG) ist das geschlachtete Tier als untauglich zum Genuß für Menschen anzusehen, wenn positive Ergebnisse einer Untersuchung auf Rückstände von Stilben, Stilbenderivaten oder Äthinylöstradiol oder auf die Verwendung von Thyreostatika zurückzuführende Veränderungen der Schilddrüse bei Anwendung der Untersuchungsverfahren nach Anlage 4 festgestellt worden sind.

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Material und Methoden

3.1.1. Umfrage bei den Veterinäruntersuchungsämtern

Um einen Überblick über die Anwendung von Thyreostatika bei der Mast von Schlachttieren zu erhalten, wurden im Herbst 1977 zunächst 19 Veterinäruntersuchungsämter in der Bundesrepublik Deutschland angeschrieben und deren Ergebnisse der Untersuchungen auf Thyreostatika erfragt.
Hierbei kam es besonders darauf an, inwieweit Thyreostatika an Schlachtschweine verfüttert werden, und in welchem Umfang Schlachtschweine auf Thyreostatika untersucht werden.

Das Anschreiben wurde von 16 der 19 Veterinäruntersuchungsämter beantwortet. Von diesen haben 5 keine entsprechenden Untersuchungen durchgeführt. Eine Übersicht über die Antworten der Veterinäruntersuchungsämter gibt Tab.1.
Aus der Tabelle geht hervor, daß in der Hauptsache Schilddrüsen von Rindern und Kälbern auf Thyreostatika untersucht wurden. So waren unter den 296 Bullen, die 1976 und 1977 im Staatl. Veterinäruntersuchungsamt Oldenburg untersucht wurden, nur 2 auf Thyreostatika positiv, 4 waren zweifelhaft. Alle dort auf Thyreostatika untersuchten Schweineschilddrüsen waren negativ.
Nach den Untersuchungen des Staatl. Veterinäruntersuchungsamtes in Arnsberg waren ebenfalls nur drei von insgesamt 109 untersuchten Bullenschilddrüsen positiv.
Von den zwischen November 1975 und September 1977 in der Veterinäruntersuchungsanstalt Hamburg untersuchten Kälberschilddrüsen war eine positiv. Im Staatl. Veterinäruntersuchungsamt Saarbrücken wurden 47 Rinderschilddrüsen untersucht, wovon eine positiv war.
Zusammenfassend kann gesagt werden, daß - wie zu erwarten war - von den Veterinäruntersuchungsämtern hauptsächlich Rinder auf Thyreostatika untersucht werden und nur einmal (Oldenburg) Schweineschilddrüsen zur Untersuchung kamen.

3.1.2. Probenentnahme

Zwischen dem 21.10.76 und dem 4.3.77 wurden auf dem Vieh- und Schlachthof Berlin-Spandau aus der laufenden Schlachtung 363 Schweineschilddrüsen zur Untersuchung entnommen. Daneben wurde der Herkunftsort, das Geschlecht, das Zweihälftengewicht (warm) und die Handelsklasse dieser Tiere ermittelt.
Zur radiodiagnostischen Untersuchung wurden zusätzlich beim Entbluten der Tiere jeweils 5 ml Blut aufgefangen.
Die Schilddrüsen wurden nach der Entnahme sofort gekühlt und ca. 30 Minuten nach der Schlachtung untersucht.

3.1.3. Untersuchung der Proben

Die Schilddrüsen wurden aus dem umgebenden Fett- und Bindegewebe befreit; das Gewicht der Organe wurde mit einer Sartorius - Waage (Mod.2204) ermittelt. Daneben wurde von jeder Schilddrüse Farbe, Oberfläche, Konsistenz und Beschaffenheit der Schnittfläche bestimmt.

3.1.4. Herstellung der histologischen Präparate

Die Anfertigung der Präparate für die histologische Untersuchung erfolgte nach den in der Anlage 4 zu § 20 Abs.4 der AB.A zum Fleischbeschaugesetz (FlBG) gegebenen Anweisungen. Von jeder Schilddrüse wurden sowohl Hämalaun - Eosin gefärbte Präparate hergestellt als auch mit der Färbung nach Goldner das Bindegewebe dargestellt.

3.1.5. Untersuchung der histologischen Präparate

3.1.5.1. Einteilung der Präparate in Gruppen nach pathologisch - histologischen Merkmalen

Es wurde versucht, die Hämalaun - Eosin gefärbten Schilddrüsenpräparate nach den Proliferationsstadien, die in der Anlage 4 zu § 20 AB.A unter 3.2. beschrieben sind, einzuteilen. Die Nummerierung der Gruppen von I bis IV wurde übernommen. Schilddrüsen, deren histologischer Aufbau dem Bild nicht

behandelter Mastkälber entsprach, wurden als Gruppe O zusammengefaßt. Die Ergebnisse der Einteilung in die verschiedenen Gruppen zeigt Tab.2.

3.1.5.2. Histometrische Untersuchung mit dem Pointcounter

Zur genaueren Bestimmung des Funktionszustandes der Schilddrüsen wurde versucht, den Anteil der Follikellumina und den des Epithels am Gewebe zu bestimmen. Dazu wurden aus jeder Gruppe zwanzig Schilddrüsen, deren Aufbau als charakteristisch angesehen werden konnte, zur histometrischen Untersuchung herangezogen.
In der Gruppe IV, die nur 10 Schilddrüsen umfaßte, wurden alle Fälle verwertet.
Zur histometrischen Untersuchung wurde das Pointcounter - Verfahren (GLAGOLEFF 1933, 1934) ausgewählt, wobei der Transport des Objektträgers elektromagnetisch erfolgte (WEGENER 1962).
Vom dreidimensionalen Probenkörper (Schilddrüse) werden in verschiedenen Ebenen nach dem Cavalieri'schen Prinzip systematische Stichproben (= Points) gezogen. Dieses Verfahren mit Zufallsstart kann als guter Ersatz der technisch nicht realisierbaren "echten Zufallsauswahl" gelten (PRÄNDL 1961; WEISS u. HILDEBRANDT 1974).
Die Trefferzahlen in den verschiedenen Gewebsanteilen entsprechen dabei in ihren Verhältnissen zueinander den Volumenanteilen am untersuchten Organ.
Das Pointcountergerät besteht aus einem auf dem Kreuztisch des Mikroskopes angebrachten Transportmechanismus und einem mit diesem gekoppelten Zählgerät, das dieser Untersuchung entsprechend, mit drei Einzelzählwerken und einem Summenzählwerk ausgestattet war. Im Okular des Mikroskopes befindet sich ein Fadenkreuz.
Wird nun eines der Zählwerke, entsprechend der Stellung des Fadenkreuzes im Gewebeanteil "Follikellumen", "Cytoplasma" oder "Zellkern" durch Tastendfuck betätigt, so wird das zu untersuchende Präparat durch den elektromagnetischen Trans-

portmechanismus um einen Millimeter nach links verschoben. Entsprechend der neuen Stellung des Fadenkreuzes wird nun wieder das zugehörige Zählwerk betätigt. So kommt es wiederum zum Transport des Präparates. Auf diese Weise am linken Ende des Schnittes angekommen, wird die Aufnahme für den Objektträger in ihre Ausgangsstellung zurückgeschoben und mit der Mikrometerschraube des Kreuztisches um einen Millimeter nach oben verschoben. Die nächste "Zeile" von Points kann ausgewertet werden.
Von jeder untersuchten Schilddrüse wurden insgesamt 1000 Points in der Verteilung auf Cytoplasma, Zellkerne und Follikellumina ausgezählt. Von den Schnitten der kleineren Schilddrüsen konnten jeweils 100, von denen der größeren 200 Points gezogen werden, sodaß entweder 10 oder 5 Schnitte einer Schilddrüse zur histometrischen Untersuchung kamen. Die Ergebnisse sind in Tab.3 zusammengestellt.

3.1.6. Radiodiagnostische Untersuchungen

Durch die Untersuchung des Serums der 90 Tiere, deren Schilddrüsen histometrisch untersucht worden waren, mit Hilfe von radiodiagnostischen in - vitro - Methoden (T3- und T4-Test) sollte der Frage nachgegangen werden, ob ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen dieser Tests und den histometrischen Schilddrüsenbefunden bestand.

3.1.6.1. Der T3 - Test

Dieser Test ist als Basisuntersuchung in der humanmedizinischen Schilddrüsenfunktionsdiagnostik gebräuchlich. Mit seiner Hilfe kann die freie Bindungskapazität des Transportproteins für die Schilddrüsenhormone im Serum (TBG) des Patienten ermittelt werden.
Dem Patientenserum wird dazu in einem mit Sephadex gefüllten Teströhrchen radioaktiv markiertes Trijodthyronin (J-125-T-3) zugesetzt. Nun wird mit einem Gammastrahlenzählgerät die zu diesem Zeitpunkt vorhandene Gesamtstrahlungsaktivität gemessen.

Der Anteil des J-125-T-3, der sich an das TBG des Patienten gebunden hat, wird zusammen mit dem TBG ausgewaschen und das noch freie J-125-T-3 bleibt im Ionenaustauscher zurück. Seine Strahlungsaktivität wird wiederum gemessen und das Ergebnis in Relation zu dem Ergebnis der ersten Messung gesetzt. Die Ergebnisse des T-3-Tests werden in Prozent - Retention angegeben. Sind die Bindungsvalenzen des TBG im untersuchten Serum weitgehend abgesättigt, wie es zum Beispiel bei einer Hyperthyreose der Fall sein kann, so ist die meßbare Restaktivität mehr oder weniger stark erhöht, da nur ein geringerer Teil des J-125-T-3 an die freien Bindungsvalenzen gebunden und anschließend ausgewaschen wird. Der größere Teil verbleibt im Ionenaustauscher und verursacht die höhere Restaktivität.
Im Falle einer Hypothyreose hingegen wird ein größerer Teil des J-125-T-3 an das TBG des Patientenserums gebunden und ausgewaschen. Dies führt dann zu einer geringeren Restaktivität.

3.1.6.2. Der T4 - Test

Bei dem T4 - Test handelt es sich um einen Schilddrüsenfunktionstest, der es ermöglicht, die im Serum eines Patienten enthaltene Gesamtmenge an Thyroxin quantitativ zu bestimmen. Dabei wird sowohl der freie, als auch der gebundene Anteil des Hormons erfaßt.
Auch dieser Test, bei dem es sich um eine kompetitive Eiweißbindungsanalyse handelt, basiert auf den Beziehungen zwischen dem Schilddrüsenhormon und seinem Trägerprotein (TBG).
Aus dem zu untersuchenden Serum wird zuerst das gesamte T4 extrahiert. Diesem Extrakt wird dann eine Standardlösung von mit J-125-T-4 gesättigtem TBG zugesetzt. Unter festgelegten Versuchsbedingungen tritt nun ein Gleichgewicht zwischen dem T4 des Patienten und dem zugesetzten J-125-T-4 ein. Dabei wird T4 des Patienten teilweise freigesetzt und in seinen Bindungen durch J-125-T-4 ersetzt.

Die nach Ablauf der Reaktionszeit nun freien Anteile an T4 und J-125-T-4 bleiben im Ionenaustauscher zurück. Die gebundenen Anteile werden zusammen mit dem TBG ausgewaschen. Die jetzt meßbare Radioaktivität ist ein direktes Maß für die Thyroxinkonzentration im Serum.
Die in mcg T-4 / 100 ml Serum angegebenen Meßwerte werden mit Hilfe einer Eichkurve ermittelt.

3.1.6.3. Der T7 - Wert

Er ist eine, nach der Formel

$$T\text{-}7 = \frac{T\text{-}3 \cdot T\text{-}4}{100}$$

gebildete Größe, in welche die Ergebnisse des T-3- und des T-4-Tests eingehen.
Der T-7-Wert wird zur Beurteilung der Schilddrüsefunktion herangezogen, da bestimmte Faktoren, wie Gravidität, Krankheiten und die Verabreichung verschiedener Medikamente sich auf das Ergebnis der Tests auswirken können. Dabei ist es zumeist so, daß ein Faktor, der in einem Test einen höheren Wert bedingt, im anderen Test einen erniedrigten Wert verursacht. Aus diesem Grund kann durch die Produktbildung der Einfluß von Störfaktoren zumindest teilweise kompensiert werden. In Zusammenarbeit mit Herrn H. Severins wurden die Ergebnisse der radiodiagnostischen Untersuchungen und die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen untereinander in Beziehung gesetzt. Die vollständigen radiodiagnostischen Ergebnisse sind aus der Arbeit von SEVERINS (1978) zu ersehen.

3.1.7. Statistische Methoden

3.1.7.1. Varianzanalyse

Die Ergebnisse der histometrischen Untersuchung (Pointcounterverfahren) wurden varianzanalytisch ausgewertet. Es sollte dabei geprüft werden, ob die Mittelwerte der einzelnen Gruppen übereinstimmen oder ob sie signifikante Unterschiede aufweisen.

Dabei wurde davon ausgegangen, daß die entsprechenden Meßwerte jeder Gruppe einer approximativ normalverteilten Grundgesamtheit mit annähernd gleicher Varianz σ^2 entstammen.
Die Varianzanalyse beruht auf einer arithmetischen Zerlegung der Summe der Quadrate der Abweichungen der Stichprobenwerte vom Mittelwert (=Quadratsumme) in zwei Bestandteile:

$$q = q_1 + q_2$$

Dabei setzt sich q_1 aus den Streuungen zwischen den Gruppen und q_2 aus den Streuungen innerhalb jeder Gruppe zusammen.
Bei einem Stichprobenumfang n ist

$$q_1 = \sum_{i=1}^{r} n_i \, (\bar{x}_i - \bar{x})^2$$

und

$$q_2 = \sum_{i=1}^{r} \sum_{k=1}^{n_i} (x_{ik} - \bar{x}_i)^2$$

Aus q_1 und q_2 wird nun der Quotient

$$V_0 = \frac{q_1 \; / \; (r - 1)}{q_2 \; / \; (n - r)}$$

gebildet und die für den Versuch zu verwendende Signifikanzzahl festgelegt.
Aus der Tafel der F - Verteilung mit (r = 1 und n - r) Freiheitsgraden kann nun der zugehörige C - Wert abgelesen werden. Dieser wird mit dem Quotienten V_0 verglichen.
Ist $V_0 \leq C$, so bestehen auf dem vorgegebenen Signifikanzniveau zwischen den Mittelwerten der Gruppen keine signifikanten unterschiede.
Die Hypothese auf Homogenität der gesamten Stichprobe muß jedoch verworfen werden, wenn $V_0 \geq C$ (KREYSZIG 1977).
In die Varianzanalyse wurden einmal alle Gruppen einbezogen; in einer weiteren Untersuchung wurde sie auf die Gruppen O bis III beschränkt, da sich die Schilddrüsen der Gruppe IV ganz deutlich von den übrigen unterschieden.

3.1.7.2. Scheffé - Test

Im Anschluß an die Varianzanalyse, bei der festgestellt worden war, ob sich die Mittelwerte der Gruppen signifikant unterscheiden (over - all - Signifikanz), wurde nun durch Einzelvergleiche der Frage nachgegangen, welche Mittelwerte sich von welchen anderen Mittelwerten signifikant unterscheiden. Auf diese Weise sollte geklärt werden, ob die in der Varianzanalyse ermittelte Signifikanz eventuell durch einen Ausreißer verursacht worden war, der zu einem hohen F - Wert geführt hatte.
Da sich mit steigender Zahl der Einzelvergleiche die Irrtumswahrscheinlichkeit erhöht, mußte ein Test angewendet werden, der die erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine Zufallssignifikanz auszuweisen, kompensiert. Ein solches Verfahren ist der Scheffé - Test, der sich gut eignet, um an vorhandenen Meßwerten zu prüfen, welche Einzelvergleiche signifikant ausfallen.
Zuerst wurden die Differenzen zwischen den einzelnen Gruppenmittelwerten errechnet. Diese wurden als "empirische Differenz" bezeichnet. Anschließend wurde nach der Formel

$$\text{Diff.crit.} = \sqrt{\frac{2\,(p-1)\;\hat{\varepsilon}^2\;\text{Fehler} \cdot F}{n}}$$

die"kritische Differenz"ermittelt. Dabei war n der Umfang der Stichprobe pro Gruppe und p die Anzahl der Gruppen. Der $\hat{\varepsilon}^2$ - Fehler wurde aus der Varianzanalyse, der F - Wert aus der Tabelle mit den entsprechenden Freiheitsgraden entnommen. Liegt nun die empirische Differenz höher als die kritische, unterscheiden sich die Mittelwerte signifikant. Ist jedoch die kritische Differenz höher, so sind die Unterschiede zwischen den Mittelwerten nicht signifikant (BORTZ 1977).
Der Scheffé - Test wurde, wie auch die Varianzanalyse, einmal unter Einbeziehung aller Gruppen (90 Tiere) durchgeführt. Da die Meßwerte der Gruppe IV sich deutlich von den übrigen absetzten, wurde dann der Test ein zweites Mal auf die Gruppen 0 bis III beschränkt.

3.1.7.3. H - Test nach Kruskal und Wallis

Durch die Anwendung dieser Methode auf die T-4- und T-7-Werte der 90 Tiere, deren Schilddrüsen auch histometrisch untersucht worden waren, sollte geklärt werden, ob sich diese Werte der einzelnen Gruppen ähnlich voneinander unterscheiden wie die der Pointcounteruntersuchung oder ob die Hypothese auf Homogenität der Meßwerte zutreffend ist.
Der H - Test hat den Vorteil, daß er keine bestimmte Verteilung der Meßwerte voraussetzt.
Zur Ermittlung der Prüfgröße H wurden die Meßwerte zunächst in ihrer Größe in eine Rangfolge gebracht. Danach wurden die Rangsummen R_0 bis R_4 gebildet. Waren mehrere Meßwerte numerisch gleich, wurde aus den betreffenden Rangplätzen ein Mittelwert gebildet.
Die Rangsummen konnten dann in die Formel

$$H = \frac{12}{n\,(n+1)} \left(\sum_{i=1}^{k} \frac{R_i^2}{n_i} \right) - 3\,(n+1)$$

eingesetzt werden.
In der Formel entspricht n dem Gesamtumfang der Stichprobe und n_i dem Umfang der jeweiligen Gruppe.
Sind mehr als 25 % der Rangplätze durch Mittelwertbildung zustande gekommen, muß die Prüfgröße H nach der Formel

$$H_{corr.} = \frac{H}{1 - \dfrac{\sum_{i=1}^{k} \left(t_i^3 - t_i \right)}{n^3 - n}}$$

bestimmt werden (CAMPBELL 1971; LIENERT 1973). In der Formel für $H_{corr.}$ steht t_i für die gleichen Werte der i-ten Gruppe und i für die Anzahl der Gruppe mit gleichen Rangplätzen.

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Ergebnisse der Umfrage bei den Veterinäruntersuchungsämtern

Aus den Antwortschreiben der Untersuchungsstellen für den Thyreostatikanachweis geht hervor, daß die Untersuchungen in sehr unterschiedlichem Umfang durchgeführt werden. Ferner zeigte sich, daß nur wenige Proben positiv waren. Hauptsächlich wurden Rinderschilddrüsen untersucht, wobei die Schilddrüsen von Kälbern (Hamburg) und Bullen (Oldenburg, Arnsberg und Münster) Veränderungen aufwiesen, die nach der Anlage 4 als positiv gelten konnten.
Die in Oldenburg 1976 und 1977 durchgeführten Untersuchungen an sechs Schweineschilddrüsen haben zu negativen Ergebnissen geführt.

3.2.2. Ergebnisse der Einteilung nach pathologisch-histologischen Merkmalen

Von den 363 untersuchten Schilddrüsen zeigten 167 (46.0 %) gleichmäßig ausgebildete Follikel, die von einem flachen bis kubischen Epithel umkleidet und mit Kolloid gefüllt waren. Sie wiesen das Bild auf, das auch in der Schilddrüse unbehandelter Mastkälber zu finden ist.
Die übrigen 196 Schilddrüsen (54.0 %) zeigten mehr oder weniger stark ausgeprägte Veränderungen im Sinne einer Proliferation.
Auf Gruppe I entfielen 36 Schilddrüsen (9.92 %). Im Unterschied zur Gruppe 0 findet man hier ein zylindrisches Epithel.
Die Gruppe II, für die das Auftreten von Epithelknospen, die in die ansonsten runden oder ovalen Follikellumina hineinragen, typisch ist, umfaßte 71 Schilddrüsen (19.56 %).
Ähnlich umfangreich ist die Gruppe III mit 79 Schilddrüsen (21.76 %), die bereits polymorphe Follikelformen und stark unterschiedliche Follikeldurchmesser aufwiesen. Das Epithel war mehrschichtig und aus zylindrischen Zellen aufgebaut.

In der Gruppe IV sind schließlich nur noch vereinzelte, kleine, meist leere und spaltenförmige Follikellumina zu erkennen. Dieses Bild fand sich bei 10 Schilddrüsen (2.75 %).
Eine Übersicht über die Einteilung der Schilddrüsen gibt Tab.2.

3.2.2.1. Ergebnisse der Einteilung nach pathologisch-histologischen Merkmalen bei Berücksichtigung der Herkunft der Tiere aus der Bundesrepublik Deutschland und aus der DDR.

Berücksichtigt man, daß 271 Tiere (74.65 %) aus der DDR und 92 Tiere (25.35 %) aus der Bundesrepublik stammten, so ergibt sich folgendes Bild:
An 14 verschiedenen Schlachttagen wurden Schilddrüsen von Schweinen aus der DDR untersucht. Der Anteil unveränderter Schilddrüsen (Gruppe 0) schwankte an den verschiedenen Schlachttagen 8.0 und 78.0 %. Der durchschnittliche Anteil unveränderter Schilddrüsen (Gruppe 0) lag bei 33.12 %.
Schilddrüsen von Schweinen aus der Bundesrepublik wurden an 5 verschiedenen Schlachttagen untersucht und zeigten einen Anteil von 91.78 %, der der Gruppe 0 zugeordnet werden konnte. Dabei lagen die Werte der einzelnen Tage zwischen 73.3 und 100 %. Die einzelnen Werte enthält Tab.4.

3.2.2.2. Einfluß der Temperatur am Schlachttag

Der Einfluß der am Schlachttag herrschenden Temperatur auf den histologischen Schilddrüsenbefund geht aus Tab.5 hervor. Für die 14 Schlachttage, an denen aus der DDR stammende Schweine untersucht wurden, ergab sich eine durchschnittliche Temperatur von 4.27 °C. An den Tagen, an denen die Temperatur unter diesem Durchschnittswert lag, wurden 143 Schilddrüsen entnommen. Davon waren 37 (25.87 %) unverändert.
Die übrigen 128 aus der DDR stammenden Schweine waren an wärmeren Tagen geschlachtet worden. Hier waren 45 Schilddrüsen (35.16 %) unverändert.

In der Tab.5 sind die Temperaturen der verschiedenen Schlachttage und in Abhängigkeit davon die prozentualen Anteile der pathologisch - histologisch unveränderten Schilddrüsen aufgeführt. Es wurden in dieser Tabelle nur die aus der DDR stammenden Tiere berücksichtigt, da die geringe Anzahl der Schlachttage, an denen Schilddrüsen von Schweinen aus der Bundesrepublik untersucht wurden, keine zuverlässige Aussage zuläßt.
Aus Abb.1 ist zu ersehen, daß mit steigender Temperatur der Anteil der pathologisch - histologisch unveränderten Schilddrüsen in der Tendenz zunahm. Neben den Meßpunkten ist jeweils der für die Mittelwertbildung verwendete Probenumfang angegeben.

3.2.2.3. Einfluß der Transportentfernung

In der Tab.6 und der Abb.4 sind die verschiedenen Transportentfernungen und die dazugehörigen prozentualen Anteile pathologisch - histologisch unveränderter Schilddrüsen gegenübergestellt. Neben den Meßpunkten ist wiederum der jeweils zu Grunde liegende Probenumfang angegeben.
Von den 271 aus der DDR kommenden Schweinen stammen 125 aus Orten, die nicht mehr als 200 km von Berlin (West) entfernt liegen. Davon waren 38 (30.40 %) unverändert.
Die übrigen 146 aus der DDR stammenden Schweine mussten über eine Strecke von mehr als 200 km transportiert werden. Bei diesen fanden sich 36 (24.65 %) mit unveränderten Schilddrüsen.

3.2.2.4. Beziehungen zwischen den pathologisch - histologischen Befunden und anderen Merkmalen der Tiere

3.2.2.4.1. Das Gewicht der Schilddrüse

Vergleicht man bei den 90 Tieren, deren Schilddrüsen auch histometrisch untersucht worden waren, das Schilddrüsengewicht mit der Gruppenzugehörigkeit, so findet man ein

Ansteigen der Gewichte (Medianwerte) mit zunehmenden histologischen Veränderungen. Dabei sind die Schilddrüsen der Gruppe III fast doppelt so schwer, wie die der Gruppe O. In der Gruppe IV jedoch ist das Schilddrüsengewicht wieder geringer, als in der Gruppe III.
Insgesamt ist der Bereich, den die Minimal- und Maximalwerte der einzelnen Gruppen umspannen sehr groß und die Unterschiede zwischen den Medianwerten demgegenüber gering, wie aus Tab.7 hervorgeht. Sowohl die leichteste Schilddrüse (1.40 g), als auch die schwerste (82.70 g) fanden sich in der Gruppe III.

3.2.2.4.2. Beziehungen zum T-4- und T-7-Wert

Auch die T-4- und die T-7-Werte dieser 90 Tiere wiesen erhebliche Streuungen auf und die Medianwerte der Gruppen ließen keine eindeutige Beziehung zum histologischen Bild erkennen, wie aus Tab.7 zu ersehen ist.

3.2.3. Ergebnisse der Pointcounteruntersuchung

Bei der histometrischen Untersuchung von je 20 Schilddrüsen aus den Gruppen O bis III und 10 Schilddrüsen aus der Gruppe IV wurden die Anteile der Lumina und der Epithelzellen am Gewebe ermittelt. Beim Anteil der Epithelzellen wurde zwischen Cytoplasma und Zellkern unterschieden.
Es wurde festgestellt, daß mit Zunahme der Zellproliferation der Anteil der Follikellumina am Gewebe abnahm. Der Anteil des Epithels nahm entsprechend zu. In den Gruppen I und II zeigte sich jedoch, daß trotz des Übergangs vom einschichtig-zylindrischen Epithel zum einschichtig - zylindrischen Epithel mit Epithelknospen der Anteil des Epithels am Gewebe im Durchschnitt um 4.8 % abnahm, während der Anteil der Lumina um diesen Betrag anstieg. Dies war auf eine deutliche Abnahme des Cytoplasmas zurückzuführen, die mit einer im Vergleich dazu schwachen Zunahme des Anteils der Zellkerne verbunden war.

3.2.4. Ergebnisse der Varianzanalyse

Bei Einbeziehung aller Gruppen (O bis IV) wurden für die einzelnen Gewebeanteile folgende F - Werte ermittelt:

Lumina	62.06949
Cytoplasma	61.89909
Zellkerne	25.26614

Legt man ein Signifikanzniveau von 99 % zu Grunde, so liegen diese F - Werte wesentlich höher, als die der Tafel der F - Verteilung entnommenen Werte. Somit bestehen signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen in allen drei ermittelten Gewebeanteilen.

Berücksichtigt man nur die Gruppen O bis III in der Varianzanalyse, ergeben sich folgende F - Werte:

Lumina	30.39180
Cytoplasma	33.31081
Zellkerne	11.57248

Sie sind ebenfalls höher, als die entsprechenden Tabellenwerte der F- Verteilung, wobei wieder ein Signifikanzniveau von 99 % zugrunde gelegt wurde.

3.2.5. Ergebnisse des Scheffé - Tests

In Tab.8 und 9 sind diejenigen Einzelvergleiche, bei denen signifikante Unterschiede zwischen den entsprechenden Gewebeanteilen festgestellt wurden, mit (+) gekennzeichnet, wobei eine Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0.01$ zugrunde gelegt wurde.
Einzelvergleiche, die keine Signifikanz erkennen ließen, sind mit (-) markiert. Es fällt auf, daß es lediglich beim Anteil der Zellkerne nicht immer möglich war, Signifikanzen auszuweisen. Beim Lumen-, bzw. Cytoplasmaanteil fällt nur der Vergleich der Gruppen I und II nicht signifikant aus.

3.2.6. Ergebnisse des H - Tests nach Kruskal und Wallis

Für die T-4-Werte (Thyroxingehalt des Serums) der 90 Tiere, deren Schilddrüsen auch histometrisch untersucht wurden, ergab sich im H - Test die Prüfgröße H = 8.46. Da mehr als 25 % der Meßwerte numerisch gleich waren und ihre Rangplätze somit durch Mittelwertbildung zustande gekommen waren, wurde die Größe $H_{corr.}$ = 8.60 ermittelt. Dieser Wert ist niedriger, als der entsprechende Wert aus der Tabelle der χ^2 - Verteilung bei α = 0.05 und 4 Freiheitsgraden ($\chi^2_{0.95,4}$ = 9.49). Damit kann aufgrund der Untersuchungsergebnisse nicht der Hypothese widersprochen werden, daß Homogenität der Meßwerte auch zwischen den Gruppen vorliegt.
Bei Anwendung des H -Tests auf die als Produkt des T-3- und des T-4-Wertes gebildeten T-7-Werte, konnte H = 6.95 ermittelt werden. Auch hier konnte die Hypothese nicht abgelehnt werden, daß die Meßwerte unabhängig von der Gruppierung als homogen zu bezeichnen sind.
Die für die einzelnen Gruppen ermittelten Medianwerte sind zusammen mit den dazugehörigen Minimal- und Maximalwerten in Tab.7 dargestellt.

3.3 Besprechung der Ergebnisse

Aus den Antworten der angeschriebenen Untersuchungsstellen ist zu ersehen, daß der Thyreostatikanachweis nicht in allen, für die verschiedenen Rückstandsuntersuchungen (Antibiotika, Östrogene, Thyreostatika) zuständigen Veterinäruntersuchungsämtern durchgeführt wird. Lediglich vom Veterinäruntersuchungsamt Oldenburg wurden Schweineschilddrüsen untersucht. Es war daher nicht möglich, auf diesem Wege zu erfahren, in welchem Umfang bei der Untersuchung von Schweineschilddrüsen mit Veränderungen zu rechnen ist, die als positiv im Sinne der Anlage 4 angesehen werden.

Bei den 363 vom Vieh- und Schlachthof Berlin - Spandau stammenden Schweineschilddrüsen fällt auf, daß nur etwa die Hälfte der untersuchten Schilddrüsen keine für Thyreostatika positiven histologischen Befunde aufweisen.

Der Anteil der Schilddrüsen, die der Gruppe 0 (flaches bis kubisches Epithel, runde, große Follikel) zuzurechnen waren, unterlag von Schlachttag zu Schlachttag großen Schwankungen. So waren am 25.1.77 nur 2 von 25 untersuchten Schilddrüsen der Gruppe 0 zuzuordnen. Am 24.10.76 (9 Tiere) und am 11.2.77 (25 Tiere) waren hingegen alle untersuchten Schilddrüsen frei von Veränderungen, die als positiv für die Anwendung von Thyreostatika gelten können.

Diese Schwankungen lassen sich höchstwahrscheinlich durch die unterschiedliche Herkunft der Tiere erklären.
Der durchschnittliche Anteil der Schilddrüsen der Gruppe 0 liegt bei den Schweinen aus der DDR mit 33.12 % deutlich niedriger, als bei den Schweinen aus der Bundesrepublik, bei denen der Anteil der Schilddrüsen der Gruppe 0 durchschnitt - lich 91.78 % ausmachte.

Ein weiterer Faktor, der sich auf die histologischen Befunde auswirkte, war die Temperatur am Schlachttag. Bei der Bewer - tung der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Temperaturdifferenz zwischen dem wärmsten Tag (29.11.76 mit 7.9 °C) und dem kältesten Tag (13.12.76 mit 0.3 ° C) nur 7.6 ° C beträgt und die Meßpunkte eine erhebliche Streuung aufweisen.
Für den am deutlichsten nach oben abweichenden Punkt (Nr.6, in Abb.1) liefert auch die Berücksichtigung der Transport - entfernung keine brauchbare Erklärung. Die Tiere stammten aus der Stadt Luckenwalde, die lediglich etwa 103 Straßen - kilometer von Berlin (West) entfernt ist.
Am 25.1.77(Nr.4 d.Abb.1)wurden Schweine aus Oehna geschlach - tet. An diesem Tag lag der Anteil veränderter Schilddrüsen am untersuchten Material mit 92 % besonders hoch. Die Trans - portentfernung lag hier bei etwa 123 Kilometern und unter - scheidet sich damit nur unwesentlich - nämlich nur um 20 Kilometer - von der für den Meßpunkt 6 (103 km).

Darüberhinaus schlägt sich offensichtlich auch die Transport- entfernung im histologischen Bild der Schilddrüse nieder.

Nach den statistischen Untersuchungen finden sich jedoch auch hier einige, von der erkennbaren Tendenz abweichende Punkte. Eine befriedigende Erklärung für die Abweichungen dieser Meßpunkte (Nr.5: Tiere aus Brunau und Nr.10: Tiere aus Demmin) konnte auch durch den Einfluß der Temperatur am Schlachttag nicht gegeben werden.
Dies gilt besonders für die drei Tage, an denen Schweine aus Demmin (gleiche Transportentfernung von 123 Kilometern) geschlachtet wurden. Hier herrschten nämlich Außentempera - turen, die sowohl im oberen (6.8 ° C) und im unteren (1.9 ° C), als auch mittleren Bereich (4.8 ° C) lagen.
Es kann daher gesagt werden, daß sowohl die Transportent - fernung, als auch die am Schlachttag herrschende Temperatur, zwar einen gewissen Einfluß auf den Funktionszustand der Schilddrüse von Schlachtschweinen haben; diese beiden Faktoren als Erklärung der beobachteten Schwankungsbreite im histologischen Bild der Schilddrüsen nicht ausreichen.

Beschränkt man sich bei der Untersuchung der histologischen Schilddrüsenpräparate auf die Ermittlung der Anteile der Follikellumina, des Cytoplsamas und der Zellkerne am Gewebe, wie es beim angewandten Pointcounterverfahren der Fall war, so blieben die Gruppen, die nach den Kriterien der Anlage 4 gebildet worden waren, bestehen.
Die Auswertung von je 1000 Points einer Schilddrüse war ausreichend, um die verschiedenen Gewebeanteile mit ge - nügender Sicherheit zu messen.
Lediglich beim Anteil der Zellkerne konnten zwischen einigen Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Ein ähnlicher Zusammenhang, wie er zwischen der Transport- entfernung, bzw. der am Schlachttag herrschenden Temperatur einerseits und dem histologischen Befund andererseits zu beobachten war, konnte beim T-4- und beim T-7-Wert nicht festgestellt werden. So lassen auch die in den Abb. 2.u.3., bzw. 5.u.6. dargestellten Meßpunkte keine eindeutige Tendenz erkennen.

4. Diskussion

Obwohl in der Anlage 4 zu § 20 AB.A unter den vorgeschrie - benen Rückstandsuntersuchungen auch der Nachweis der Thyreo - statika aufgeführt ist, wird dieser in der Praxis bei Schlachtschweinen nur vereinzelt angewandt. Dies geht aus der von CHAUMET (1976) zusammengestellten Übersicht der Ergebnisse der Rückstandsuntersuchungen des Jahres 1975 hervor.
Seine Angaben werden durch die im Herbst 1977 durchgeführte eigene Umfrage bei den Veterinäruntersuchungsämtern der Bundesrepublik für die Jahre 1976 und 1977 bestätigt.

Auf Grund eigener Untersuchungen, bei denen der Versuch ge - macht wurde, die Schilddrüsen von Schlachtschweinen nach den in der Anlage 4 aufgezählten histologischen Kriterien ein - zuteilen, kann festgestellt werden, daß der histologische Aufbau der Schilddrüse von Schlachtschweinen, die bei der Fleischuntersuchung als tauglich beurteilt wurden, großen Schwankungen unterliegt. Es ist daher nahezu unmöglich, einen "normalen" Aufbau der Schweineschilddrüse anzugeben. So zeigten nur 46 % der Schilddrüsen einen Aufbau, der dem unbehandelter Mastkälber entspricht. Diese Beobachtungen stimmen im wesentlichen mit den Ergebnissen der Unter - suchungen von CSAPEK (1926), COHRS (1946) und GROTH (1962) überein.

Als Ursache des unterschiedlichen strukturellen Aufbaus dieses Organs kommen zahlreiche Faktoren, wie Klima- und Transportstress, Haltungs- und Fütterungsbedingungen usw. in Frage. Auch dies geht aus den eigenen statistischen Untersuchungen hervor, die allerdings nur in der Tendenz Zusammenhänge zwischen den einzelnen Faktoren erkennen lassen, da einige der Meßpunkte von der erkennbaren Tendenz abwichen. Mit einem Absinken der Außentemperatur und einem Ansteigen der Transportentfernung ging eine Erhöhung des Anteils veränderter Schilddrüsen einher. Für die erwähnten

Abweichungen konnte keine befriedigende Erklärung gefunden werden.
Bei Anwendung des in der Anlage 4 aufgeführten Beurteilungsschemas müssten 54 % der untersuchten Schweine als positiv angesehen werden. Es erscheint daher fragwürdig, den in der Anlage 4 zu den AB.A aufgeführten Thyreostatikanachweis beim Schwein allein auf den histologischen Befund der Schilddrüse zu stützen. Neben den histologischen Untersuchungen sollten daher zur Absicherung der Befunde andere Untersuchungen herangezogen werden. Auch in der Humanmedizin wird von KLEIN u.a. (1973) gefordert, in der Schilddrüsendiagnostik stets von mehreren Befunden auszugehen. Zur Erfassung von Schilddrüsendysfunktionen beim Tier hält FREUDIGER (1962) neben der klinischen Bewertung vor allem die Bestimmung des Grundumsatzes, des eiweißgebundenen Plasmajodes und der Radiojodaufnahme für wertvoll. GODGLÜCK u. SIEWERT (1971) gingen ebenfalls davon aus, daß eine histologische Untersuchung nur als "screening test" gelten kann. Nur im Zusammenhang mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen könne sie als forensisch voll beweiskräftig angesehen werden. Sie stellten weiterhin fest, daß die Schilddrüsenveränderungen nach der Verfütterung von Thyreostatika nicht als spezifisch angesehen werden können. Verschiedene Schilddrüsenerkrankungen, sowie Fütterungsfaktoren können ähnliche Veränderungen erzeugen. Darüberhinaus kann es schon wenige Tage nach dem Absetzen der Thyreostatikaverfütterung zur Normalisierung des histologischen Bildes der Schilddrüse, d.h. zur Rückbildung der histologisch nachweisbaren Veränderungen kommen.

Zweifel an der Beweiskraft der histologischen Untersuchung hatte auch GISSEL (1973). Da die histologische Untersuchung nur einen indirekten Nachweis darstellt und ihr Ergebnis darüberhinaus durch viele andere Einflüsse überlagert und verändert werden kann, empfahl er, mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie die Thiouracilderivate in der Schilddrüse schlachtbarer Haustiere direkt nachzuweisen. Die

Dauer des Analysenganges betrug 2 - 2 1/2 Stunden und die Nachweisgrenze lag bei 1 ppm im tierischen Gewebe. Es konnten noch 60 Stunden nach dem Absetzen der Substanz Spuren in der Schilddrüse nachgewiesen werden.

Da das gesetzlich vorgeschriebene histologische Verfahren zum Nachweis der Thyreostatika im Vergleich zum Hemmstoff - test technisch wesentlich aufwendiger ist, scheint es sinnvoll, ein in der Durchführung einfacheres Verfahren auf sein Anwendbarkeit beim Schwein zu prüfen. Als in der Praxis leicht durchführbare und in der Humanmedizin erprobte Untersuchungsmethoden boten sich der T-3- und der T-4-Test an, so daß diese von SEVERINS (1978) für seine Untersuchungen an Schlachtschweinen ausgewählt wurden.
Um zu klären, welche Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen dieser Tests und den histologischen Befunden bestehen, wurde das Serum der 90 Tiere, deren Schilddrüsen histometrisch untersucht worden waren, mit Hilfe des T-3-Tests (freie Valenzen des TBG) und des T-4-Tests (Gesamtthyroxin im Serum) untersucht. Es konnten hier keine signifikanten Beziehungen zu den histologischen Befunden ermittelt werden. Die Medianwerte der verschiedenen Gruppen (Tab.7) wiesen zwar Unterschiede auf, doch umspannten die dazugehörigen Minimal- und Maximalwerte einen zu großen Bereich. Aus diesem Grund konnte keine Signifikanz ausgewiesen werden. Es kann daher nur gesagt werden, daß die Ergebnisse der angeandten radiodiagnostischen Verfahren, wie auch die histologischen Befunde starken Streuungen unterliegen. Diese waren bei den Ergebnissen des T-3- und des T-4-Tests nicht mit der am Schlachttag herrschenden Temperatur oder der Transportentfernung zu erklären.

Insgesamt ist jedoch zu bezweifeln, ob bei indirekten Nachweisverfahren, wie es sowohl die histologische Unter - suchung als auch die radiodiagnostischen Tests darstellen, eine ausreichende forensische Beweiskraft erreicht werden kann.

Weiterhin muß der Forderung Rechnung getragen werden, daß die Untersuchungs- und Nachweisverfahren bei vertretbaren Kosten in der Durchführung so einfach wie möglich sein sollten. Diese Voraussetzung wird vom histologischen Nachweisverfahren mit seinem hohen Arbeitsaufwand nicht erfüllt.

Um alle endogenen und exogenen Faktoren, die auf die Schilddrüse einwirken und das Ergebnis eines indirekten Nachweisverfahrens überlagern und verfälschen können, auszuschalten, sollte versucht werden, den direkten chemischen Nachweis der Thyreostatika in den Futtermitteln anzuwenden.

Bei einer teilweisen Vorverlegung der Schlachttieruntersuchung in die Herkunftsbetriebe, wie sie von verschiedenen Autoren (BARTELS 1966, 1971, 1973 ; DUTSCHKE 1966, GROSS-KLAUS 1968, 1973 ; DESPRÉ u. TOBLER 1974) auch in anderem Zusammenhang gefordert wird, sollte eine stichprobenweise Untersuchung der für die Schlachttiere verwendeten Futtermittel erfolgen. Hierfür bieten sich relativ leicht durchzuführende Verfahren an, wie sie SERENTZ u.a. (1966) bei der Untersuchung eines verdächtigen Masthilfsmittels anwendeten.

5. Zusammenfassung

5.1. Es wurde das in der Anlage 4 zu § 20 der Ausführungs - bestimmungen A (AB.A) zum Fleischbeschaugesetz (FlBG) vorgeschriebene histologische Untersuchungsverfahren zum Thyreostatikanachweis bei 363 Schlachtschweinen der Deutschen Landrasse durchgeführt und eine Gruppen - einteilung nach dem ebenfalls in der Anlage 4 aufge - führten Beurteilungsschema vorgenommen.

5.2. Von den untersuchten Schweineschilddrüsen zeigten 167 (46.0 %) den histologischen Aufbau, der dem Bild un - behandelter Mastkälber entspricht. Die übrigen 196 Schilddrüsen (54.0 %) verteilten sich mit entsprechen - den, histologisch nachweisbaren Veränderungen im Sinne einer Proliferation auf die verschiedenen Gruppen, wobei 9.92 % auf Gruppe I, 19.56 % auf Gruppe II, 21.76 % auf Gruppe III und 2.75 % auf Gruppe IV ent - fielen.

5.3. Von den aus der DDR stammenden Tieren hatten durch - schnittlich 33.12 % Schilddrüsen mit großen, runden und mit Kolloid gefüllten Follikeln, die mit flachem bis kubischem Epithel ausgekleidet waren und damit der Gruppe O zugeordnet werden konnten.
Bei den Tieren aus der Bundesrepublik lag dieser Prozentsatz bei 91.78 %.

5.4. Obwohl zwischen dem histologisch nachweisbaren Pro - liferationsstadium und dem Gewicht der Schilddrüse statistisch kein eindeutiger Zusammenhang festzu - stellen war, die Schilddrüsen der Gruppe III aber im Durchschnitt doppelt so schwer waren, wie die der Gruppe O, sollte das Gewicht der Schilddrüse mit Einschränkungen als Kriterium bei der Auswahl der zu untersuchenden Tiere herangezogen werden. Dabei sollten bei Schweinen mit einem Zweihälftengewicht von 80 - 100 kg Schilddrüsen mit einem Gewicht von

mehr als 20 g berücksichtigt werden.

5.5. Es konnte für die Tiere aus der DDR nachgewiesen werden, daß die Schwankungen im Anteil der Gruppe 0 an den verschiedenen Schlachttagen in ihrer Tendenz von der Außentemperatur und von der Transportentfernung beeinflußt werden. Dabei geht ein Absinken der Temperatur und ein Ansteigen der Transportentfernung mit einer Erhöhung der Zahl der veränderten Schilddrüsen einher.

5.6. Bei der histometrischen Untersuchung wurden bei je 20 Schilddrüsen der Gruppen 0 bis III und bei den 10 Schilddrüsen der Gruppe IV mit der Pointcountermethode die Anteile der Follikellumina, des Cytoplasmas und der Zellkerne am Gewebe bestimmt.
Es wurde festgestellt, daß sich die Schilddrüsen der verschiedenen Gruppen in den genannten Gewebeanteilen signifikant voneinander unterscheiden. Lediglich beim Anteil der Zellkerne konnten nicht zwischen allen Gruppen signifikante Unterschiede festgestellt werden.

5.7. Um die Zusammenhänge zwischen den histologischen Befunden der Schilddrüse und den Ergebnissen des T-3- und des T-4-Tests zu klären, wurden 90 Tiere nach beiden Methoden untersucht.
Die T-4-, bzw. die T-7-Werte, die als Produkt aus den T-3- und den T-4-Werten gebildet wurden, konnten nicht in einen eindeutigen Zusammenhang mit dem histologischen Aufbau der Schilddrüse gebracht werden.

5.8. Es wird die forensische Beweiskraft der histologischen Untersuchung beim Thyreostatikanachweis in Frage gestellt, da nachgewiesen werden konnte, daß der histologische Aufbau der Schilddrüse bei Schlachtschweinen von zahlreichen Faktoren (Herkunft, Transportentfernung und Temperatur) beeinflußt wird und somit als indirekter Nachweis nicht genau genug ist.

5.9. Ein weiterer Nachteil des histologischen Unter - suchungsverfahrens ist die relativ lange Zeit, die der Untersuchungsgang in Anspruch nimmt und der große Arbeitsaufwand, der damit verbunden ist. Das hat dazu geführt, daß der Thyreostatikanachweis bei Schlacht - schweinen nur vereinzelt durchgeführt wird, obwohl nicht ausgeschlossen werden kann, daß das gesetz - liche Verbot der Anwendung von Thyreostatika zur Beeinflussung der Fleischzusammensetzung auch in der Schweinemast mißachtet wird.

5.10. Es wird daher vorgeschlagen, in den Herkunftsbetrieben stichprobenweise Untersuchungen der für die Schlacht - tiere verwendeten Futtermittel durchzuführen.

5. Summary

5.1. The histological investigation, that is requiered by law to prove the forbidden application of thyreostatika to slaughter - cattle was employed to 363 pigs of the german rural race and the histologic slides were classified, as prescribed by the meat inspection law.

5.2. Among the investigated thyroids were 167 (46.0 %) with the histological structure, that is found in non - treated calves. Corresponding to their phase of proliferation, the other 196 thyroids (54.0 %) could be distributed to the different groups as follows:

group I : 9.92 %
group II : 19.56 %
group III : 21.76 %
group IV : 2.75 %

5.3. 33.12 % of the thyroids taken from pigs imported from the German Democratic Republik had great, round follicles, that showed an epithel consisting of flat to cubic cells. These could be classified as belonging to group 0. Among the pigs from the Federal Republic of Germany were 91.78 % with unchanged thyroids (group 0).

5.4. Although a clear connexion between the phase of proliferation and the weight of the thyroid gland could not be proved, it is recommended to use the weight of the thyroid gland as an additional hint for the choice of the animals to investigate, because the glands of group III were twice as heavy, as those of group 0. Thyroids of more than 20 g from pigs having a dead - weight of 80 - 100 kg should be taken into consideration.

5.5. For the pigs imported from the German Democratic Republic it could be shown, that the fluctuation of the part of pigs with unchanged thyroids (group 0), that was observed on the various slaughter - days depended on the tempera-

ture and on the distance, the pigs had to be carried. A lowering of temperature and a rising of the distance of transport caused a greater part of thyroids with histological proliferation (groups I to IV).

5.6. 90 thyroids (20 of the groups 0 to III and 10 of group IV) were investigated by the pointcountermethod to determine their combination of cell nuclei, cellular bodies and follicles.
It was found, that the glands of the various groups differ significantly in the named parts of tissue.

5.7. To clear up the connexions between the histological findings and the results of the Tetra- and Trilutetest, 90 animals were investigated by both methods.
Between the testresults and the histological structure of the thyroid gland no clear connexions could be found.

5.8. The forensic conclusiveness of the histologic investigation to prove the forbidden application of thyreostatika to slaughter pigs is called in question, as it could be shown, that the histological structure in the thyroid of pigs depends on the temperature and on the distance of transport.

5.9. A further disadvantage of the histological method is the long time and the high expenditure of work it demands. By that it can be explained, that it is applied very rarely to pigs, even though it can not be excluded, that the legal injunction to applicate thyreostaica to slaughter-animals is disregarded in the mast of pigs.

5.10. It is proposed to investigate the food of animals in the establisiments of origin.

Tab.1 Antwortschreiben der Veterinäruntersuchungsämter

Untersuchungsstelle	Zeitraum und Umfang der Untersuchungen	Ergebnis der Untersuchungen
Vet.-Unters.-Amt Neumünster	monatlich 3-4 Schilddrüsen von Jungrindern	alle Proben neg.
Vet.-Unters.-Amt Nürnberg	Jan.75 - Okt.77 19 Rinder unter 12 Monaten und 196 über 12 Monate	alle Proben neg.
Vet.-Unters.-Amt Koblenz	kaum in Anspruch genommen	
Tierärztliches Institut der Universität Göttingen	keine Untersuchungen durchgeführt	
Staatl.-Vet.-Unters.-Amt Bremen	April 74 - Juni 77 100 Rinder und 23 Kälber	alle Proben neg.
Staatl.-Vet.-Unters.-Amt Oldenburg	1976 neg. zweifelh. pos. Kalb: 4 - - Rind: 38 - - Kuh: 11 - - Bulle: 178 1 - Ochse: 8 - - Schwein: 2 - - 1977 Jan.-Okt. Kalb: 1 - - Rind: 33 1 - Kuh: 9 1 - Bulle: 118 3 2 Ochse: - - - Schwein: 4 - -	
Staatl.-Vet.-Unters.-Amt Detmold	seit 1974 keine Untersuchungen durchgeführt	
Staatl.-Vet.-Unters.-Amt Braunschweig	Hinweis auf bevorstehende Veröffentlichung	

Tab.1 (Forts.)

Untersuchungsstelle	Zeitraum und Umfang der Untersuchungen	Ergebnis der Untersuchungen
Staatl.-Vet.-Unters.-Amt Kassel	seit April 1974 wurden 76 Rinder und Kälber untersucht	alle Proben neg.
Staatl.-Vet.-Unters.-Amt Krefeld	keine Untersuchungen durchgeführt	
Staatl.-Vet.-Unters.-Amt Arnsberg	Bullen Kühe Rinder Kälber ges. 1974 6 21 15 12 54 1975 53 17 22 2 94 1976 56 19 20 - 95 1975:1 Bulle pos. 1976:2 Bullen pos.	
Staatl.-Vet.-Unters.-Amt Münster	2 Bullen untersucht	beide Proben histol.positiv, bei einem Tier konnte zusätzl. 4-Methyl-2-thiouracil chromatographisch nachgewiesen werden.
Staatl.-Vet.-Unters.-Amt Saarbrücken	47 Rinder	1 Probe positiv
Vet.-Unters.-Anstalt Hamburg	Nov.75 - Sept.77 37 Kälber und 9 Färsen untersucht.	1 Kalb positiv
Staatl.-Tierärztl.-Unters.-Amt Aulendorf	nur experimentelle Untersuchungen zur Einarbeitung	keine Ergebnisse mitgeteilt

Tab.2 Verteilung der untersuchten Schilddrüsen auf die nach Anlage 4 zu § 20 der AB;A gebildeten Gruppen 0 bis IV an den verschiedenen Schlachttagen

Schlacht - datum	Anzahl unters. Schilddrüsen	davon entfielen auf Gruppe 0	I	II	III	IV
21.10.76	20	9	5	3	3	0
24.10.76	9	9	0	0	0	0
28.10.76	14	11	1	1	1	0
4.11.76	13	8	2	1	2	0
11.11.76	16	4	2	7	1	2
18.11.76	19	5	3	5	5	1
25.11.76	23	6	5	7	4	1
29.11.76	13	7	2	3	1	0
2.12.76	18	6	0	7	2	3
7.12.76	23	5	4	4	9	1
9.12.76	23	6	5	5	6	1
10.12.76	15	2	0	8	5	0
13.12.76	25	5	0	7	13	0
25.01.77	25	2	1	6	16	0
27.01.77	24	6	1	5	11	1
11.02.77	15	11	4	0	0	0
18.02.77	20	18	1	1	0	0
04.03.77	23	22	0	1	0	0
ges.	363	167	36	71	79	10
in %	100	46.0	9.92	19.56	21.76	2.75

Tab.3 Ergebnisse der Pointcounteruntersuchung

Gruppe	Lumenanteil (%)	Cytoplsama - anteil (%)	Zellkern - anteil (%)
min.	30.20	13.30	11.60
O med.	58.49	20.50	20.46
max.	68.00	39.00	29.80
min.	23.40	20.90	16.60
I med.	44.43	30.83	24.74
max.	64.10	46.20	43.30
min.	39.80	22.30	16.70
II med.	48.79	27.97	23.24
max.	59.30	41.00	31.20
min.	20.50	30.40	24.70
III med.	31.61	38.05	30.33
max.	44.90	45.90	39.20
min.	5.20	45.50	33.20
IV med.	10.55	50.79	38.66
max.	16.20	55.70	47.20

Tab.4 Anteil unveränderter Schilddrüsen (Gruppe 0) bei den Schweinen aus der Bundesrepublik und aus der DDR an den verschiedenen Schlachttagen

Schweine aus der DDR

Schlacht - datum	Anzahl unters. Schilddrüsen	davon unveränderte Schilddrüsen (Gr.0) abs.	in %
21.10.76	20	9	45.0
28.10.76	14	11	78.6
4.11.76	13	8	61.5
11.11.76	16	4	25.0
18.11.76	19	5	26.3
25.11.76	23	6	26.1
29.11.76	13	7	53.8
2.12.76	18	6	33.3
7.12.76	23	5	21.7
9.12.76	23	6	26.1
10.12.76	15	2	13.3
13.12.76	25	5	20.0
25.01.77	25	2	8.0
27.01.77	24	6	25.0

Schweine aus der Bundesrepublik

24.10.76	9	9	100.0
11.02.77	25	25	100.0
14.02.77	15	11	73.3
18.02.77	20	18	90.0
4.03.77	23	22	95.6

Tab.5 Gegenüberstellung der Temperatur am Schlachttag und des Anteils unveränderter Schilddrüsen (Gruppe 0), sowie der jeweiligen Tagesmittel für den T-4- und den T-7-Wert

Temperatur (°C)	Datum	unters. Tiere	davon mit unveränderter Schilddrüse abs.	in %	arithmetisches Mittel für T-4 (1)	T-7 (2)
0.3	13.12.76	25	5	20	1.82	0.83
1.9	2.12.76	18	6			
	25.11.76	23	6			
	zus.	41	12	29	3.47	1.61
2.4	10.12.76	15	2	13	3.57	1.78
3.4	25.01.77	25	2	8	1.25	0.61
3.6	7.12.76	23	5	22	1.76	0.85
4.2	28.10.76	14	11	78	1.64	0.95
4.5	18.11.76	19	5	26	1.78	1.02
4.8	9.12.76	23	6	26	2.14	1.14
5.6	27.01.77	24	6	25	1.72	0.85
5.7	4.11.76	13	8	62	1.62	0.96
6.8	11.11.76	16	4			
	21.10.76	20	9			
	zus.	36	13	36	2.42	1.34
7.9	29.11.76	13	7	54	3.95	1.95

(1) in mcg Thyroxin / 100 ml Serum

(2) $T\text{-}7 = \frac{T\text{-}3 \cdot T\text{-}4}{100}$

Tab.6 Gegenüberstellung der verschiedenen Transportentfernungen und des jeweiligen Anteils unveränderter Schilddrüsen (Gruppe 0), sowie der zugehörigen Mittelwerte für den T-4- und den T-7-Wert

Ort	Entfernung (km)	Anzahl d. Tiere	Datum	davon unveränderte Schilddrüsen abs.	in %	arithmetisches Mittel für T-4 (1)	T-7 (2)
Gransee	94	10	13.12.76	4	40	2.42	0.97
Luckenwalde	103	15	28.10.76	11			
		10	7.12.76	2			
		25		13	52	1.93	0.80
Oehna	123	15	21.10.76	3			
		15	4.11.76	8			
		10	13.12.76	0			
		15	25.01.77	0			
		55		11	20	1.77	0.99
Osterburg	126	20	18.11.76	5	25	1.78	0.90
Brunau	146	10	27.01.77	4	40	2.03	1.04
Kusey	184	5	25.01.77	1	20	0.88	0.42
Hagenow	203	5	13.12.76	1	20	1.00	0.47
Stavenhagen	209	15	7.12.76	4			
		5	9.12.76	2			
		6	25.01.77	1			
		26		7	27	1.50	0.77
Anklam	215	10	25.11.76	0			
		5	2.12.76	3			
		15	10.12.76	2			
		30		5	17	3.48	1.87
Demmin	235	10	21.10.76	6			
		15	25.11.76	6			
		11	9.12.76	3			
		36		15	42	2.89	1.43
Teterow	237	15	2.12.76	2	13	1.38	0.65
Laage	242	19	11.11.76	4	21	2.76	1.46
Stralsund	289	15	27.01.77	2	13	1.53	0.77

Tab.7 Gegenüberstellung der histologischen Befunde (Gruppenzugehörigkeit) und der Gewichte der Schilddrüsen, sowie der T-4- und der T-7-Werte.

Gruppe	T-4-Wert (1)	T-7-Wert (2)	Gewicht der Schilddrüse (g)
min.	1.00	0.47	6.00
0 med.	2.80	1.37	13.80
max.	7.20	3.88	68.20
min.	0.80	0.39	5.70
I med.	2.00	1.13	14.75
max.	4.40	2.17	50.10
min.	0.60	0.31	1.40
II med.	2.70	1.29	21.45
max.	5.50	3.18	82.70
min.	0.50	0.21	9.50
III med.	1.40	0.69	25.30
max.	3.70	2.91	67.60
min.	1.20	0.64	8.00
IV med.	1.75	0.90	22.30
max.	3.60	1.61	32.70

(1) in mcg Thyroxin / 100 ml Serum

(2) $T\text{-}7 = \frac{T\text{-}3 \cdot T\text{-}4}{100}$

Tab.8 Zusammenstellung der Ergebnisse des Scheffé - Tests für die Gruppen 0 bis IV.
Signifikant ausgefallene Einzelvergleiche sind mit (+), nicht signifikant ausgefallene sind mit (-) gekennzeichnet.(Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0.01$)

Lumenanteil

Gruppe	0	I	II	III	IV
0		+	+	+	+
I			-	+	+
II				+	+
III					+

Cytoplsamaanteil

Gruppe	0	I	II	III	IV
0		+	+	+	+
I			-	+	+
II				+	+
III					+

Zellkernanteil

Gruppe	0	I	II	III	IV
0		-	-	+	+
I			-	+	+
II				+	+
III					+

Tab.9 Zusammenstellung der Ergebnisse des Scheffé - Tests für die Gruppen 0 bis III.
Signifikant ausgefallene Einzelvergleiche sind mit (+), nicht signifikant ausgefallene sind mit (-) gekennzeichnet.(Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0.01$)

Lumenanteil

Gruppe	0	I	II	III
0		+	+	+
I			-	+
II				+

Cytoplsamaanteil

Gruppe	0	I	II	III
0		+	+	+
I			-	+
II				+

Zellkernanteil

Gruppe	0	I	II	III
0		-	-	+
I			-	+
II				+

Abb.1 Temperatur am Schlachttag / Anteil unveränderter Schilddrüsen (Gruppe 0)

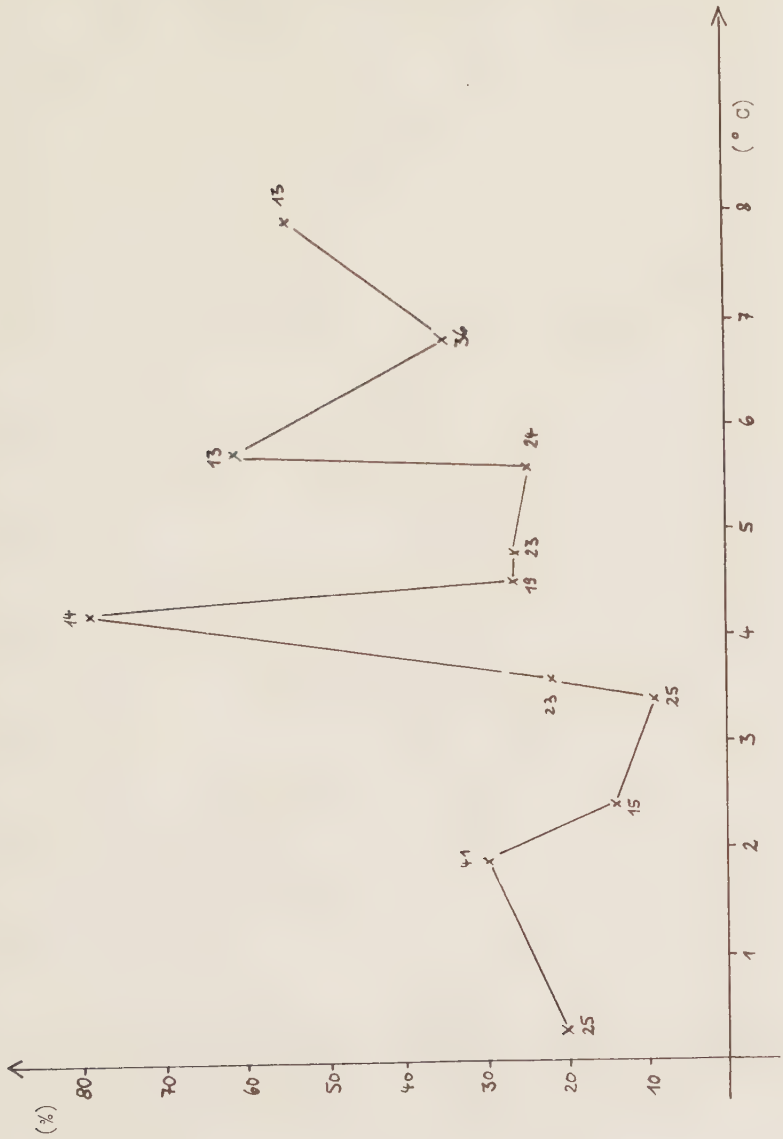


Abb.2 Temperatur am Schlachttag / Tagesmittel für den T-4-Wert

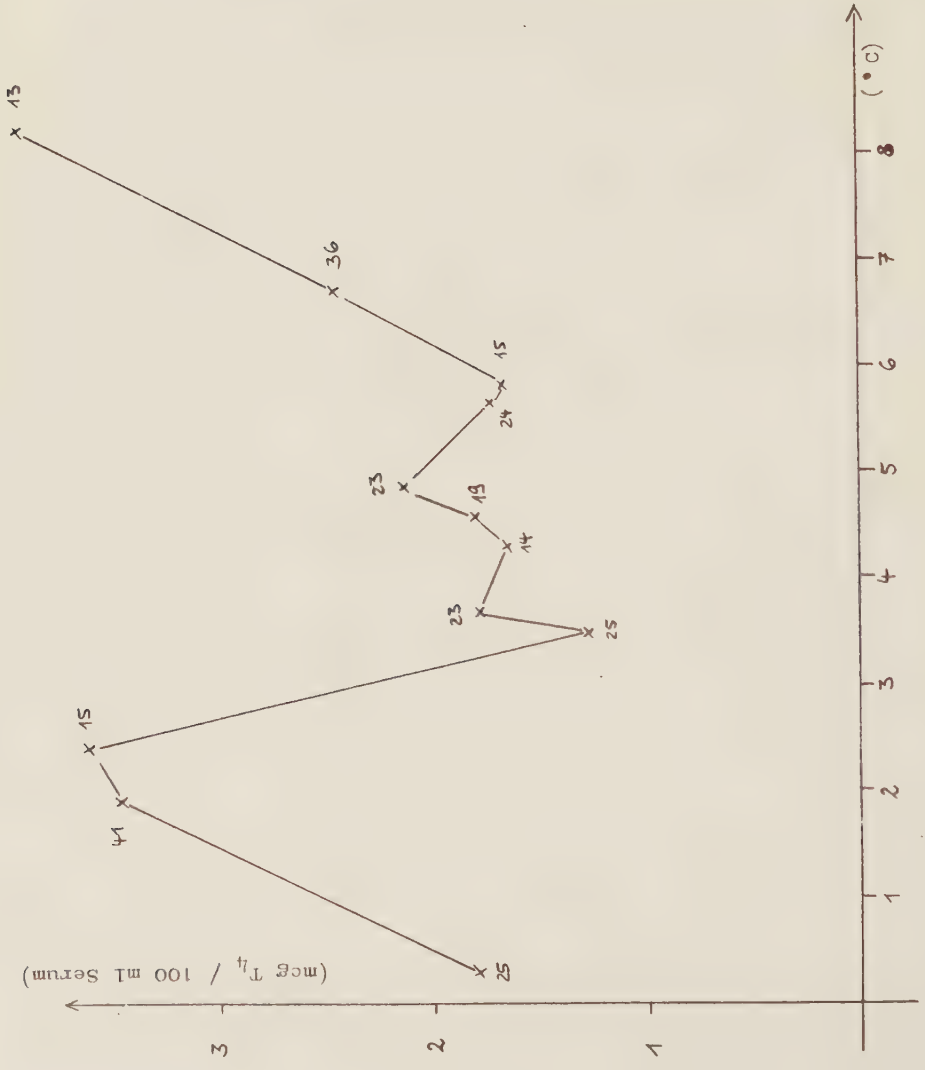


Abb.3 Temperatur am Schlachttag / Tagesmittel für den T-7-Wert

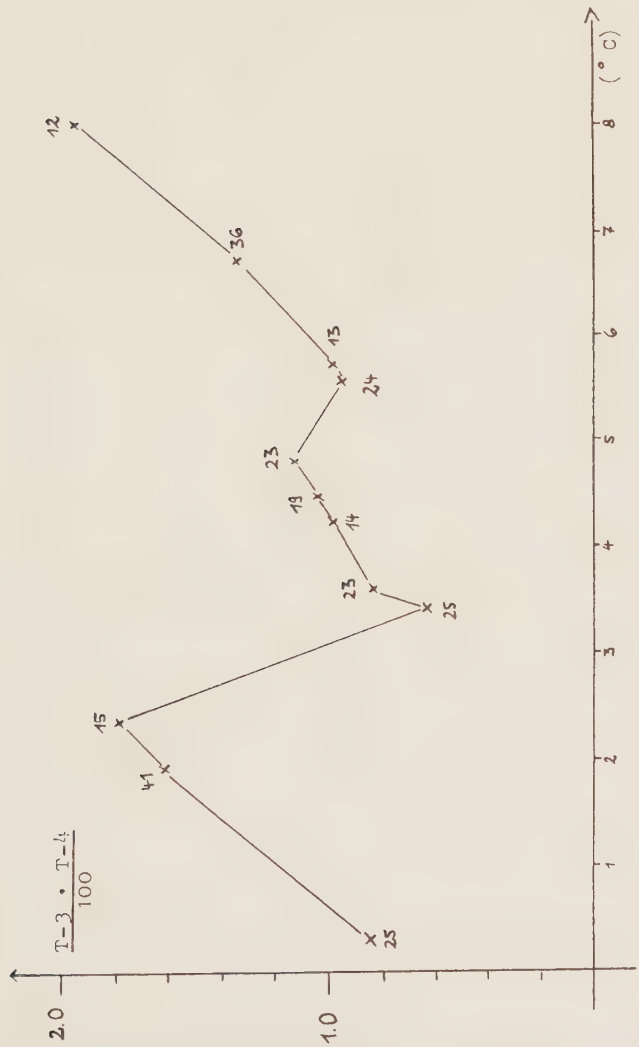


Abb.4 Transportentfernung / Anteil unveränderter Schilddrüsen (Gruppe 0)

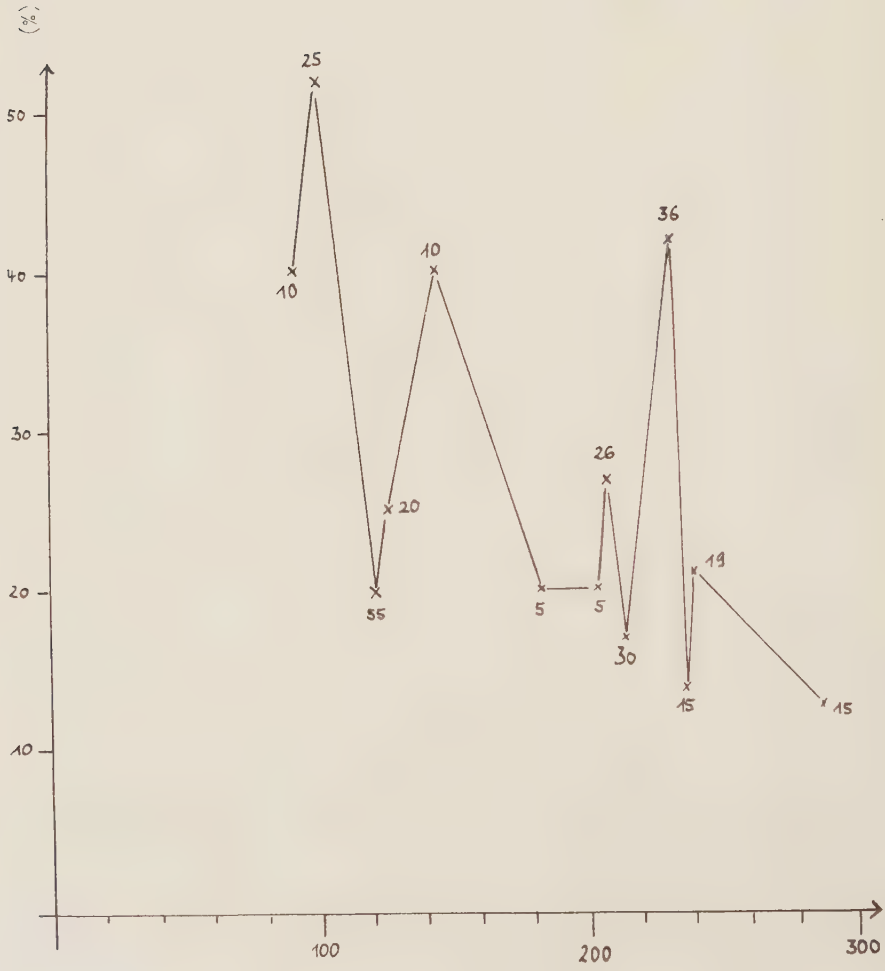


Abb. 5 Transportentfernung / T-4-Wert

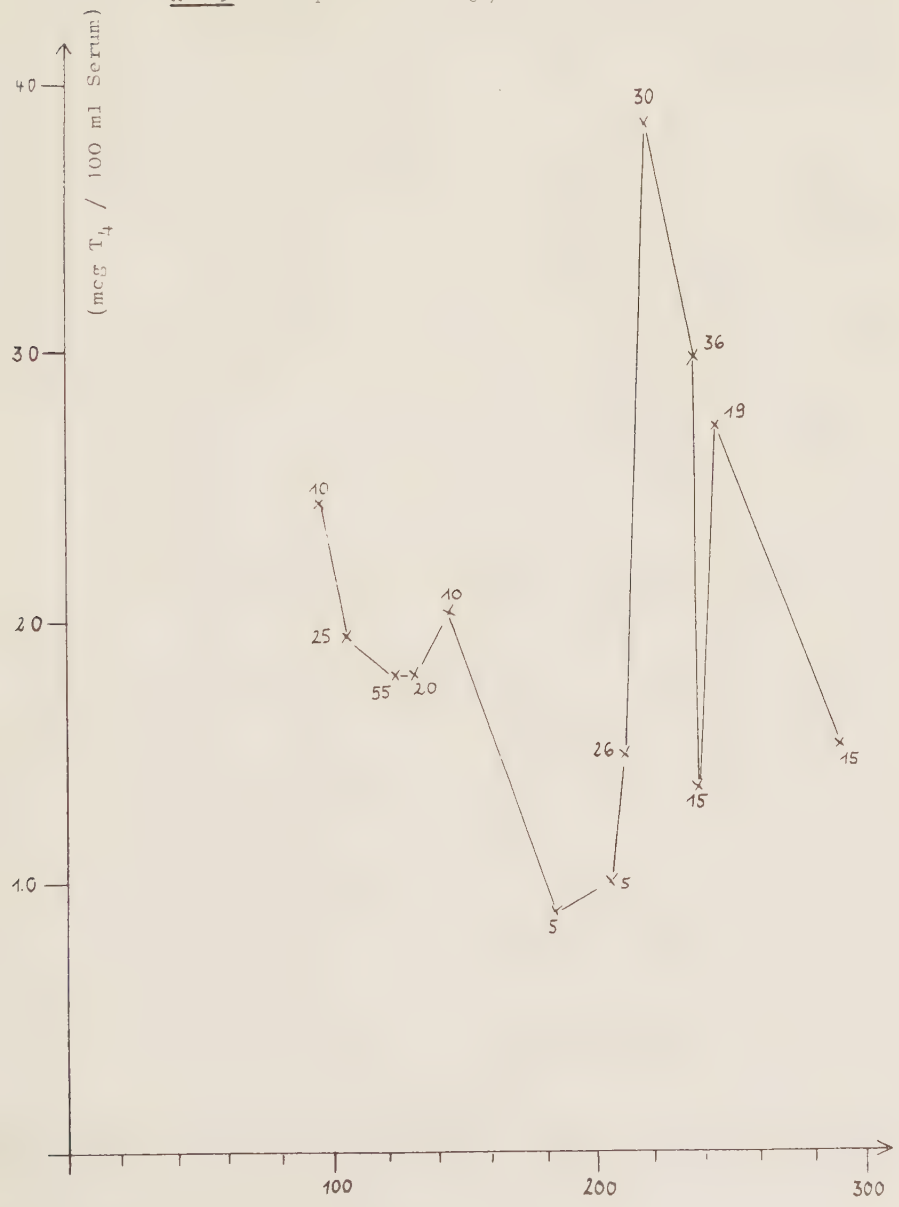
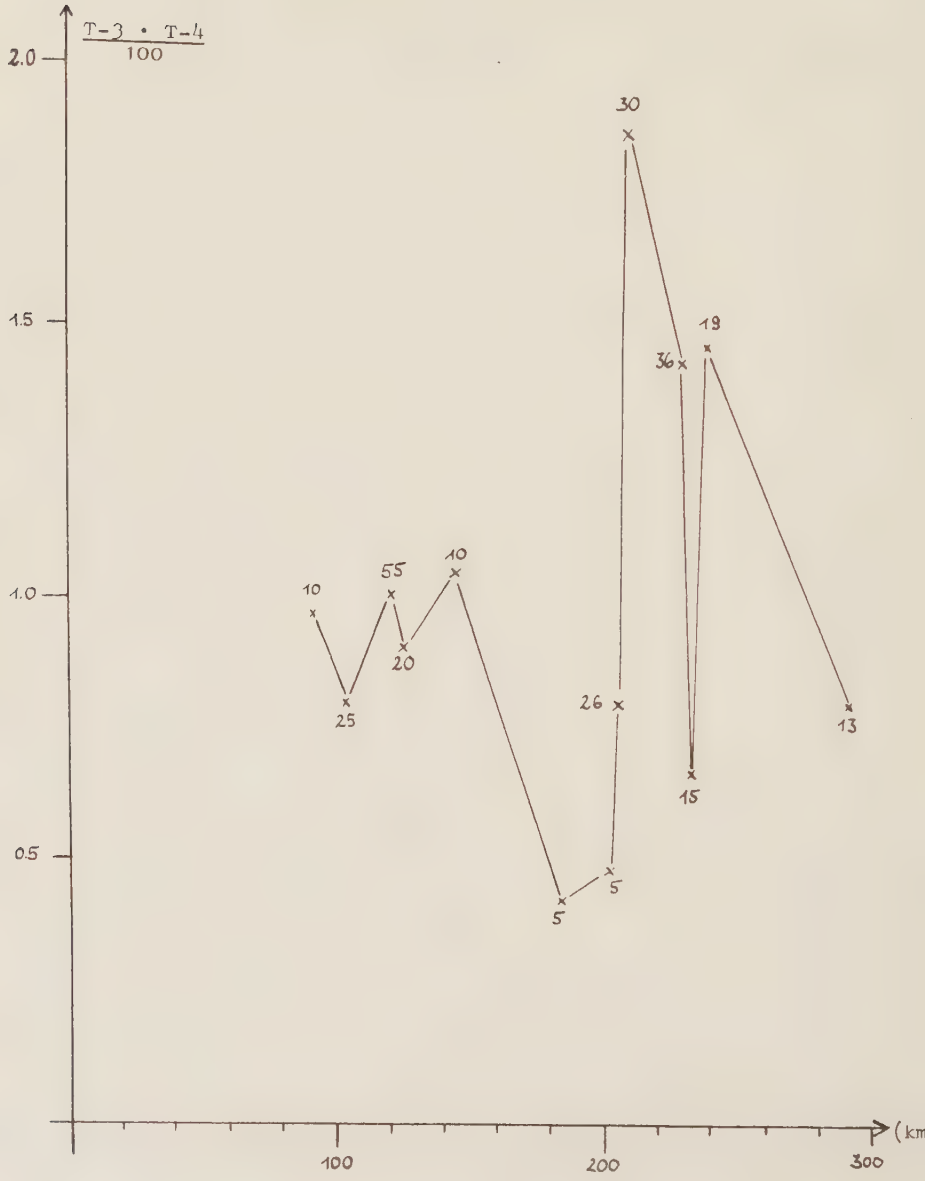


Abb.6 Transportentfernung / T-7-Wert



1. ACEVEDO,R.,SCHWEIGERT, B.S.,PEARSON,P.B.,and F.I.DAHLBERG (1948) Effect of feeding thiouracil to swine on the rate of gain and weight of the thyroid gland J.Anim.Sci.6,214

2. AFIEFY,M.M. (1971) Influence of climate on thyroidal iodine metabolism in buffalo cows 1. Thyroidal iodine concentration Zbl.Vet.med.A,18,85

3. ASHER,T. und R.MÜLLER (1951) Die Wirkung von Methylthiouracil auf das Wachstum und den Masterfolg bei Schweinen Zschr.Tierzüchtung,59,265

4. BARAKAT,M.Z. und A.AZIS (1971) A study on the thyroidal iodine content of buffalo Zbl.Vet.med.A,18,731

5. BARTELS,H. (1966) Die Entwicklung der tierärztlichen Fleischuntersuchung aus neuer Sicht Schlacht-Viehhof-Ztg.66, 508

6. BARTELS,H. (1971) Vorschläge für eine international einheitliche Entwicklung der amtlichen Fleischuntersuchung und Fleischhygiene Fleischwirtschaft,51,37

7. BARTELS,H. (1973) Gewandelte Aufgaben des Tierarztes im Rahmen der Fleischhygiene auf internationaler Ebene
Wien.Tierärztl.Mschr.60,66

8. BEESON,W.M.,ANDREWS, F.N.,WUTZ,H.L. and T.W.PERRY (1947) The effect of thyroprotein and thiouracil on the growth and fattening of swine
J.Anim.Sci.6,482

9. BÖHNEL,H.T. (1966) Untersuchungen zum Rückstandsproblem nach Anwendung von Methylthiouracil in der Jungbullenmast
Vet.Med.Diss.München

10. BORTZ,J. (1977) Lehrbuch der Statistik für Sozialwissenschaftler
Verl.Springer,Berlin-Heidelberg-New York

11. BUDDECKE,E. (1974) Grundriss der Biochemie
Verl.Walter de Gruyter,Berlin

12. BRONSCH,K. (1967) Arzneimittel gebunden an Futtermittel als Trägerstoffe
Dtsch.Tierärztebl.15,Sonderteil zu Nr.1,24

13. CAMPBELL,R.C. (1971) Statistische Methoden für Biologie und Medizin
Verl.G.Thieme,Stuttgart

14. CHAUMET,J. (1976) Die Ergebnisse der Rückstandsuntersuchungen im Rahmen der Schlachttier- und Fleischbeschau im Jahre 1975
SVZ - Schlachten und Vermarkten, 76,408

15. COHRS,P. (1946) Die Schilddrüse des Schweines
Dtsch.tierärztl.Wschr.53,22

16. COHRS,P. (1963) Zur geographischen Pathologie der Schilddrüse
Wien.Tierärztl.Mschr.50,346

17. CSAPEK,H. (1926) Die Glandula thyreoidea des Schweines
Vet.Med.Diss.München

18. DAHME,E. und E.WEISS (1968) Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere
Verl.Ferdinand Enke,Stuttgart

19. DESPRÉS,P. und J.TOBLER (1974) Über die Lebendbeschau der Schlachttiere
Schlacht-Viehhof-Ztg.74,91

20. DOBBERSTEIN,J. und T.KOCH (1953) Lehrbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere
Band II
Arbeitsgem.med.Verl.Berlin

21. DURMEYER,S. (1951) Wirkung von Methylthiouracil beim Schwein unter besonderer Berücksichtigung der Blutveränderungen
Vet.Med.Diss.München

22. DUTSCHKE,G. (1966) Gesamtreform des Fleischbeschaurechts
Schlacht-Viehhof-Ztg.66,4

23. ELLENBERGER,W. und H.BAUM (1943) Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere
Verl.Springer,Berlin

24. FOLDENHAUER,A.und P.BÖHM (1970) Medikamentöse Beeinflußung des Jodstoffwechsels der Schilddrüse und ihre klinische Funktionsdiagnostik
Dtsch.med.Wschr.27,1454

25. FREUDIGER,U. (1962) Klinik und funktionelle Pathologie der Schilddrüse
Schweiz.Arch.Tierhk.104,638

26. FUCHS,H.W. (1966) Das histomorphologische Verhalten von Schilddrüse und Nebennieren bei Schweinen nach Verabreichung von thyreotropem Hormon und dessen Bedeutung für die Pathogenese des plötzlichen Herztodes der Schweine
Arch.exper.Veterinärmed.20, 1115

27. GEIST,H. (1963) Untersuchungen über den Einfluß von Methylthiouracil und 17-alpha-Äthynil-19-nortestosteron-oenanthat auf den Schlachtwert von Jungbullen
Vet.Med.Diss.München

28. GISSEL,C. (1973) Eine einfache chemische Methode zur Bestimmung von Thiouracilderivaten in der Schilddrüse schlachtbarer Haustiere als Ergänzung der histologischen Untersuchung
Dtsch.Vet.-Med.Ges.,Arbeitstg. Arbeitskr.Lebensmittelhyg.15,61

29. GLAGOLEFF,A.A. (1933) On the geometrical methods of quantitative mineralogic analysis of rocks
Trans.Inst.Econ.Min.Moscow,59,37

30. GLAGOLEFF,A.A. (1934) Quantitative analysis with the microscope by the "point method"
Engineering and mining J.135,399

31. GLAGOLEFF,A.A. (1937 / 1939) Vorrichtung für Mikroskope zum Bestimmen der relativen Mengenverhältnisse von Gemengeteilen einer zu untersuchenden Schicht
Patentschrift-Nr. 642 598 und 671 522

32. GODGLÜCK,G. und E.SIEWERT (1971) Verfügbare Methoden zum Nachweis von Thyreostatika und Östrogenen im Rahmen der Fleischuntersuchung Bundesgesd.bl.14,213

33. GRAUBMANN,H.-D. (1965) Schilddrüsenkarzinom beim Schwein M.hefte Vet.Med.20,574

34. GRIEM,W. (1957) Ein Beitrag zu den Schilddrüsenveränderungen beim Herztod der Schweine Berl.Münch.tierärztl.Wschr. 70,362

35. GROSSKLAUS,D. (1968) Die Grenzen der heutigen Schlachttier- und Fleischuntersuchung für die Erkennung bedeutsamer Zoonosen Schlacht-Viehhof-Ztg.68,461

36. GROTH,W. (1957) Beziehungen zwischen Schilddrüse und Nebenniere im Wärmehaushalt Arch.exper.Veterinärmed.11,22

37. GROTH,W. (1962) Die Pathologie der Strumen und Schilddrüsengeschwulste der Haustiere Dtsch.tierärztl.Wschr.69,707

38. HEIDENHAIN,M. (1921) Über verschiedene Typen im Bau der Schilddrüse Anat.Anz.54,Erg.-Heft 141

39. HILL,H. (1949-a) Fütterungsversuche mit Methylthiouracil
Dtsch.tierärztl.Wschr.56,385

40. HILL,H. (1949-b) Beitrag zur Histophysiologie der Schilddrüse nach Einwirkung thyreostatischer Substanzen (Methylthiouracil)
Tierärztl.Umschau,4,377

41. HILL,H. und A.TRAUTMANN (1950) Fütterungsversuche mit Methylthiouracil 2.Beitrag:Versuche an älteren Schweinen
Dtsch.tierärztl.Wschr.57,172

42. ILANCIC,D. (1966) Physiologisch-wirtschaftliche Eigenschaften verschiedener Schweinerassen bzw. Produktionstypen und ihre Beziehung zur Schilddrüse
Züchtungsk.38,319

43. JOEST,E. (1968) Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere Band III
Verl.P.Parey,Berlin-Hamburg

44. KAPPELER,A. (1974) Statistische und populationsgenetische Erhebung von Merkmalen der Schilddrüsen und Nebennieren bei Schweinen der deutschen Landrasse und belgischen Rassen.
Vet.Med.Diss.Hannover

45. KARLSON,P. (1976) Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler
Verl.G.Thieme,Stuttgart

46. KERSCHER,G. (1953) Die Wirkung von Methylthiouracil auf Schilddrüse, Nebenniere und Leber bei Rindern
Vet.Med.Diss.München

47. KEWITZ,H. (1967) Tierärztliche Verantwortung bei der Anwendung von Arzneimitteln
Dtsch.Tierärztebl.15,Sonderteil zu Nr.1,21

48. KLEIN,E.,KRACHT,J., KRÜSKEMPER,H.L., REINWEIN,D. und P.C.SCRIBA Praxis der Schilddrüsendiagnostik
Dtsch.med.Wschr.98,2362

49. KREYSZIG,E. (1977) Statistische Methoden und ihre Anwendung
Verl.Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen

50. KRÖLLING,O. und H.GRAU (1960) Lehrbuch der Histologie und vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haustiere
Verl.P.Parey,Berlin-Hamburg

51. LEIBOLD,W. (1968) Eine neue Methode zur qualitativen und quantitativen Untersuchung von Thiouracilen in Futtermitteln
Vet.Med.Diss.Gießen

52. LIENERT,G.A. (1973) Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik
Verl.A.Hein,Meisenheim am Glan

53. MATTHIAS,D. (1963) Zur Histopathologie der Nebennieren und Schilddrüsen bei Erkrankungen des Schweines
M.hefte Vet.Med.18,777

54. MATTHIESEN,TB. (1970) Versuche mit Methylthiouracil zur Ermittlung der unschädlichen Dosen im langfristigen Versuch
Vet.Med.Diss.Hannover

55. NEUMANN,K.H. (1963) Die Morphokinetik der Schilddrüse
Verl.G.Fischer,Stuttgart

56. NICKEL,R.,SCHUMMER,A. und E.SEIFERLE (1975) Lehrbuch der Anatomie der Haustiere,Band IV
Verl.P.Parey,Berlin-Hamburg

57. OLIVER,J.W. und G.M.NEHRER (1971) Experimentally induced athyreosis in swine: clinical signs, radiographic changes and necropsy observations
Amer.J.Vet.Res.32,905

58. PALLASKE,G. (1955) Pathologische Histologie
Verl.Gustav Fischer,Stuttgart

59. PRÄNDL,O. (1961) Die histologische Analyse von Wurstwaren
Verl.G.Röttger,München

60. REUTER,G. und A.STOLLE (1974) Vorverlegung der Schlachttieruntersuchung in die Herkunftsbestände Berl.u.Münch.tierärztl.Wschr. 87,342

61. ROTERT,H. (1950) Fütterungsversuche mit Sagin (MTU-Präparat) bei Mastschweinen in bäuerlichen Betrieben Vet.Med.Diss.Hannover

62. RÜSSE,M. (1955) Vitamin A und die Funktion der Schilddrüse Vet.Med.Diss.München

63. SEIBEL,S. (1973) Untersuchungen zur formalen Pathogenese der Funktionshyperplasie in der Schilddrüse mit Propylthiouracil behandelter Mastküken Vet.Med.Diss.Berlin

64. SERENTZ,M.,HACKEL,R. und W.SCHNEIDER (1966) Nachweis von Methylthiouracil Zbl.Vet.Med.13,53

65. SEVERINS,H. (1978) Der Einfluß der mit Hilfe des Tri- und Tetralutetests überprüften Schilddrüsenfunktion auf die Fleischqualität von Schlachtschweinen Vet.Med.Diss.Berlin

66. SIDOR,V. und L.KOVAC (1972-a) Karyometrische Analyse der Schilddrüsen von Schweinen beiderlei Geschlechts in Beziehung zum Schlachtwert. Acta Zootech.,Nitra,23,63

67. SIDOR,V. und L.KOVAC (1972-b) Histologische Merkmale der Schilddrüsen von Schweinen beiderlei Geschlechts unter Berücksichtigung der Fleischnutzungseigenschaften Acta Zootech.,Nitra,23,43

68. SIEVERS,W.-J. (1973) Ein Beitrag zum Nachweis von Thyreostatika aufgrund von Schilddrüsenveränderungen bei Schlachtkälbern Vet.Med.Diss.Berlin

69. SKOOG,T. (1939) Durch extreme Temperaturen verursachte Veränderungen der quantitativen mikromorphologischen Verhältnisse in der Glandula thyreoidea Anat.Anz.88,289

70. SOLIMAN,F.A., BADAWI,H.M. und Y.S.GHANEM (1958) Influence of temperature and light on thyroid function Nature (Lond.) 182,57

71. SOLIMAN,F.A., AYOUB,L. und M.K.SOLIMAN (1969) The hypothalamic regulation of thyrotropic hormone secretion during the estrous cycle Zbl.Vet.Med.A.16,471

72. SCHEUNERT,A. und A.TRAUTMANN (1957) Lehrbuch der Veterinärphysiologie Verl.P.Parey,Berlin-Hamburg

73. SCHOFER,E. (1950) Zur Anwendung von 4-Methyl-2-thiouracil bei der Schweinemast Dtsch.tierärztl.Wschr.57, 158

74. STAMMBERGER,E. (1953) Die wirkung hoher Dosen von Follikelhormon auf die Schilddrüse
Vet.Med.Diss.München

75. STOLLE,A. und G.REUTER (1974) Prüfung der Möglichkeiten zur Vorverlegung der Schlachttieruntersuchung in die Herkunftsbestände bei Schweinen
Schlacht-Viehhof-Ztg.74,87

76. VAN DER NOOT,G., REECE,R. und W.SKELLEY (1947) The effect of thiouracil in the ration of growing swine
J.Anim.Sci.6,12

77. VAN DER NOOT,G., REECE,R. und W.SKELLEY (1948) Effects of thyroprotein and of thiouracil alone and in sequence in the ration of swine
J.Anim.Sci.7,84

78. WEGENER,J. (1962) Histometrische Kollagenbestimmungen an West-Berliner Rohwürsten
Vet.Med.Diss.Berlin

79. WEISS,H. und G.HILDEBRANDT (1974) Die histometrische Bindegewebsbestimmung als Beispiel der Auswertung und Beurteilung von Stichprobenergebnissen im Rahmen der Qualitätskontrolle
Dtsch.Lebensm.Rdsch.70,237

80. ZIETSCHMANN,O. und O.KRÖLLING (1955) Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte der Haustiere
Verl.P.Parey,Berlin-Hamburg

Hiermit möchte ich mich nach Beendigung dieser Arbeit bei Herrn Prof.Dr. N.Retzlaff für die Überlassung des Themas und die gewährte Hilfe und fachliche Unterstützung bedanken.

Mein Dank gilt weiterhin Prof.Dr. H.Weiß und den Mitarbeitern der Fachrichtung Biometrie, die mich bei der statistischen Auswertung unterstützt haben. Ferner danke ich Frau Küster aus dem Institut für Veterinärhistologie, die mich in den Fragen der Histotechnik beraten hat.

Lebenslauf

27.11.1950	geboren in Wiesbaden als Sohn des Dr.Wolfgang Hiepe und der Luise Hiepe, geb. Warnholz
ab 1957	Besuch der Volksschule in Bonn - Bad Godesberg
ab 1961	Besuch des Friedrich - Ebert - Gymnasiums in Bonn
11.Juni 1969	Abitur
Wintersemester 1969/70	Aufnahme des Studiums der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin
29.September 1975	Studienabschluß in Berlin Gesamtnote gut
12.Dezember 1975	Approbation